(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116056760 A
(43)申请公布日 2023.05.02

(21)申请号 202180056233.1
(22)申请日 2021.06.07
(30)优先权数据
63/035,994 2020.06.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/036082 2021.06.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/252309 EN 2021.12.16
(71)申请人 维特卫治疗有限责任公司
地址 美国北卡罗莱纳州
(72)发明人 滕菁 曹亦铮
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 张奎燕
(51)Int.Cl.
A61P 3/10(2006.01)

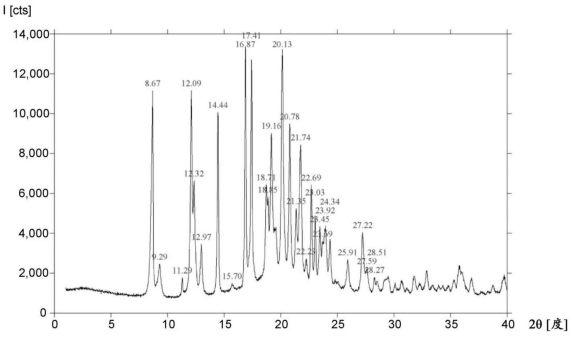
权利要求书6页 说明书44页 附图27页

(54)发明名称

{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式及其用途

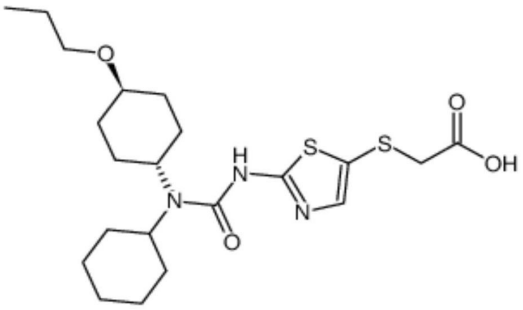
(57)摘要

本公开内容涉及a){2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸(“化合物I”)的结晶形式;b)药物组合物,其包含化合物I的一种或多种结晶形式并且任选地包含药学上可接受的载体;c)通过施用化合物I的一种或多种结晶形式治疗一种类型的糖尿病或其他病症的方法;和d)用于制备化合物I的结晶形式的方法。



CN 116056760 A

1.一种式(I)的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式



(I),

所述结晶形式选自：

a)通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

b)通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

c)通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

d)通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

e)通过在5.8±0.2、17.9±0.2和18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

f)通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

g)通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

h)通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

i)通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；和

j)通过在5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式。

2.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

3.根据权利要求2所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在8.7±0.2、16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

4.根据权利要求2或权利要求3所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图1所示的XRPD图来表征。

5.根据权利要求2至4中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约160℃开始的吸热峰来表征。

6.根据权利要求2至5中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图2A所示的DSC曲线来表征。

7.根据权利要求2至6中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图2B所示的TGA曲线来表征。

8.根据权利要求2至7中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在1099.7±2.0、1158.0±2.0和1313.2±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

9.根据权利要求2至8中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在1099.7±2.0、1158.0±2.0、1238.7±2.0和1313.2±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

10.根据权利要求2至9中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图3

所示的IR图来表征。

11.根据权利要求2至10中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图4所示的^{13}C固态NMR来表征。

12.根据权利要求2至11中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是无水的。

13.根据权利要求2至12中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。

14.根据权利要求2至13中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有a值为约10.193 Å、b值为约12.256 Å并且c值为约18.991 Å的晶胞。

15.根据权利要求2至14中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有体积为约2370.9 $Å^3$的晶胞。

16.根据权利要求2至15中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式A。

17.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

18.根据权利要求17所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在11.0±0.2、11.6±0.2、17.8±0.2和21.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

19.根据权利要求17或权利要求18所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图5所示的XRPD图来表征。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约166℃开始的吸热峰来表征。

21.根据权利要求17至20中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图6A所示的DSC曲线来表征。

22.根据权利要求17至21中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图6B所示的TGA曲线来表征。

23.根据权利要求17至22中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在1310.1±2.0、1514.4±2.0和1661.3±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

24.根据权利要求17至23中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在1097.3±2.0、1310.1±2.0、1541.4±2.0和1661.3±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

25.根据权利要求17至24中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图7所示的IR图来表征。

26.根据权利要求17至25中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图8所示的^{13}C固态NMR来表征。

27.根据权利要求17至26中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是无水的。

28.根据权利要求17至27中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。

29.根据权利要求17至28中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有a值为约11.028 Å、b值为约11.933 Å并且c值为约18.737 Å的晶胞。

30.根据权利要求17至29中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有体积为约2449.0 $Å^3$的晶胞。

31.根据权利要求17至30中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式B。

32.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

33.根据权利要求32所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在4.3±0.2、8.0±0.2、17.4±0.2和约21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

34.根据权利要求32或权利要求33所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图9所示的XRPD图来表征。

35.根据权利要求32至34中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约149℃开始的吸热峰来表征。

36.根据权利要求32至35中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图10A所示的DSC曲线来表征。

37.根据权利要求32至36中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图10B所示的TGA曲线来表征。

38.根据权利要求32至37中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是二氯甲烷溶剂化物。

39.根据权利要求32至38中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。

40.根据权利要求32至39中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有a值为约5.541 Å、b值为约13.040 Å并且c值为约40.818 Å的晶胞。

41.根据权利要求32至40中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有体积为约2947.6 $Å^3$的晶胞。

42.根据权利要求32至41中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式C。

43.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

44.根据权利要求43所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.3±0.2、8.7±0.2、18.2±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

45.根据权利要求43或权利要求44所述的结晶形式，其通过基本上如图11所示的XRPD图来表征。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约147℃开始的吸热峰来表征。

47.根据权利要求43至46中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图12A所示的DSC曲线来表征。

48.根据权利要求43至47中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图12B所示的TGA曲线来表征。

49.根据权利要求43至48中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图13所示的^{13}C固态NMR来表征。

50.根据权利要求43至49中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是无水的。

51.根据权利要求43至50中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式D。

52.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.8±0.2、17.9±0.2和

18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

53.根据权利要求52所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在5.8±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2和20.7±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

54.根据权利要求52或权利要求53所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图14所示的XRPD图来表征。

55.根据权利要求52至54中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约171℃开始的吸热峰来表征。

56.根据权利要求52至55中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图15A所示的DSC曲线来表征。

57.根据权利要求52至56中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图15B所示的TGA曲线来表征。

58.根据权利要求52至57中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是无水的。

59.根据权利要求52至58中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是形式E。

60.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

61.根据权利要求60所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.8±0.2、9.5±0.2、16.8±0.2和17.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

62.根据权利要求60或权利要求61所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图16所示的XRPD图来表征。

63.根据权利要求60至62中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是溶剂化物。

64.根据权利要求60至63中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是形式F。

65.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

66.根据权利要求65所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.4±0.2、21.2±0.2、21.9±0.2和22.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

67.根据权利要求65或权利要求66所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图17所示的XRPD图来表征。

68.根据权利要求65至67中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是溶剂化物。

69.根据权利要求65至68中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是形式G。

70.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

71.根据权利要求70所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在3.8±0.2、5.3±0.2、8.5±0.2和15.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

72.根据权利要求70或权利要求71所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过基本上如图18所示的XRPD图来表征。

73.根据权利要求70至72中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是溶剂化物。

74.根据权利要求70至73中任一项所述的结晶形式,其中所述结晶形式是形式H。

75.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述结晶形式通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

76.根据权利要求75所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.0±0.2、15.9±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

77.根据权利要求75或权利要求76所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图19所示的XRPD图来表征。

78.根据权利要求75至77中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是溶剂化物。

79.根据权利要求75至78中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式I。

80.根据权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

81.根据权利要求80所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过在5.9±0.2、12.7±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

82.根据权利要求80或权利要求81所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图20所示的XRPD图来表征。

83.根据权利要求80至82中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过如由DSC确定的在约164℃开始的吸热峰来表征。

84.根据权利要求80至83中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图21A所示的DSC曲线来表征。

85.根据权利要求80至84中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式通过基本上如图21B所示的TGA曲线来表征。

86.根据权利要求80至85中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式是形式J。

87.根据权利要求1至86中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式基本上不含其他多晶型形式。

88.根据权利要求1至86中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有至少约80％的多晶型纯度。

89.根据权利要求1至86中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有至少约90％的多晶型纯度。

90.根据权利要求1至86中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有至少约95％的多晶型纯度。

91.根据权利要求1至86中任一项所述的结晶形式，其中所述结晶形式具有至少约99％的多晶型纯度。

92.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至91中任一项所述的结晶形式和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂或其混合物。

93.一种治疗一种类型的糖尿病的方法，其中所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求92所述的药物组合物。

94.根据权利要求93所述的方法，其中糖尿病的所述类型是1型糖尿病。

95.根据权利要求93所述的方法，其中糖尿病的所述类型是2型糖尿病。

96.根据权利要求93至95中任一项所述的方法，其中所述药物组合物经口服施用。

97.根据权利要求93至96中任一项所述的方法，其中所述药物组合物作为片剂施用。

98.根据权利要求93至97中任一项所述的方法，其中每天一次向所述患者施用至多约2000mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

99.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约100mg至约1500mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

100.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约500mg至约1000mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

101.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约800mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

102.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用少于800mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

103.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约500mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

104.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约300mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

105.根据权利要求93至97中任一项所述的方法,其中每天一次向所述患者施用约100mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式及其用途

发明领域

[0001] 本公开内容涉及a){2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸(“化合物I”或“API”)的结晶形式;b)药物组合物,其包含{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的一种或多种结晶形式并且任选地包含药学上可接受的载体;和c)通过向有需要的对象施用{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的一种或多种结晶形式来治疗一种类型的糖尿病和其他病症的方法。

背景技术

[0002] 葡萄糖激酶(“GK”)是葡萄糖体内平衡的关键调节因子,并且充当生理性葡萄糖传感器,从而随着葡萄糖浓度的变化,并行地改变其构象、活性和/或细胞内位置。GK具有两个主要不同的特点,这使其成为血糖控制的良好选择。首先,它的表达大多数局限于需要葡萄糖感测的组织(主要是肝脏和胰腺β细胞)。其次,GK能够感测血清葡萄糖水平的变化,并调节肝脏葡萄糖代谢的变化(这些变化进而调节肝脏葡萄糖产生(HGP)和葡萄糖消耗之间的平衡),并调节β细胞的胰岛素分泌的变化。用于治疗糖尿病的GK激活的概念是有吸引力的,因为它已被证明在1型和2型糖尿病的动物模型中通过与目前市场上的抗糖尿病疗法的作用完全不同的机制使血糖正常化方面是有效和安全的。

[0003] 尽管GK的多种小分子激活剂已处于临床开发中,但其最初的治疗前景受到低血糖症、甘油三酯(TG)浓度升高和随时间推移而丧失疗效的阻碍。这些不良事件(AE)与正在进行的β细胞激活有关。化合物I(一种肝选择性试剂)不引起类似的对抗效应。(Vella等人,Science Translational Medicine,2019年1月16日)。

[0004] 化合物I是一种口服的小分子肝选择性葡萄糖激酶激活剂,其改善血糖控制,并且在治疗学上的相关剂量下可以不诱发低血糖症、血脂异常或肝脏中糖原和TG的病理性增加。(Vella等人,Science Translational Medicine,2019年1月16日)。

[0005] 并非所有的作为GK激活剂的化合物都具有最有可能成为有用的治疗剂的特性。这些特性中的一些包括对葡萄糖激酶的高亲和力、葡萄糖激酶激活的持续时间、口服生物利用度、组织分布和稳定性(例如,配制或结晶的能力、保质期)。有利的特性可以导致改善的安全性、耐受性、功效、治疗指数、患者依从性、成本效率、制造容易性等。

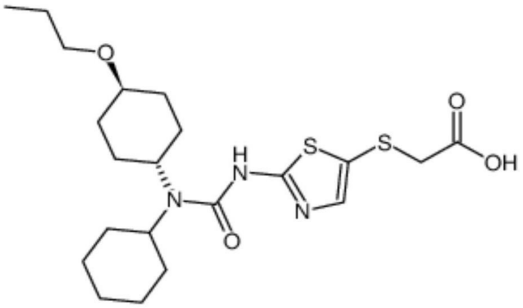
[0006] 此外,化合物I的结晶形式和具有可接受的固态性质(包括化学稳定性、热稳定性、溶解性、吸湿性和/或粒度)、化合物可制造性(包括产率、结晶期间的杂质排除、过滤性质、干燥性质和研磨性质)和配制可行性(包括在压片期间相对于压力或压缩力的稳定性)的相应药物制剂的分离和商业规模制备呈现许多挑战。

[0007] 因此,目前需要具有这些性质的可接受平衡并且可以用于制备药学上可接受的固体剂型的化合物I的一种或多种结晶形式。

发明内容

[0008] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式。在一个方面，结晶形式是无水的。在另一个方面，结晶形式是溶剂化的。

[0009] 在一个方面，本公开内容涉及式(I)的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式

[0010] 

(I)，

[0011] 该结晶形式选自：

[0012] a)通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0013] b)通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0014] c)通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0015] d)通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0016] e)通过在5.8±0.2、17.9±0.2和18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0017] f)通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0018] g)通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0019] h)通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0020] i)通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；和

[0021] j)通过在5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式。

[0022] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0023] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷

基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约160℃开始的吸热峰来表征。

[0024] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过在1099.7±2.0、1158.0±2.0和1313.2±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

[0025] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过基本上如图4所示的^{13}C固态NMR来表征。

[0026] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有a值为约10.193 Å、b值为约12.256 Å并且c值为约18.991 Å的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有体积为约2370.9 $Å^3$的晶胞。

[0027] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式A。

[0028] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0029] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约166℃开始的吸热峰来表征。

[0030] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过在1310.1±2.0、1514.4±2.0和1661.3±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。

[0031] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过基本上如图8所示的^{13}C固态NMR来表征。

[0032] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有a值为约11.028 Å、b值为约11.933 Å并且c值为约18.737 Å的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有体积为约2449.0 $Å^3$的晶胞。

[0033] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式B。

[0034] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0035] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约149℃开始的吸热峰来表征。

[0036] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷

基}-乙酸的结晶形式是二氯甲烷溶剂化物。

[0037] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有a值为约5.541 Å、b值为约13.040 Å并且c值为约40.818 Å的晶胞。在另一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式具有体积为约2947.6 $Å^3$的晶胞。

[0038] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式C。

[0039] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0040] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约147℃开始的吸热峰来表征。

[0041] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过基本上如图13所示的^{13}C固态NMR来表征。

[0042] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式D。

[0043] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在5.8±0.2、17.9±0.2和18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0044] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约171℃开始的吸热峰来表征。

[0045] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式E。

[0046] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0047] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式F。

[0048] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0049] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式G。

[0050] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0051] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷

基}-乙酸的结晶形式是形式H。

[0052] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0053] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式I。

[0054] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式，其通过5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0055] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式通过如由DSC确定的在约164℃开始的吸热峰来表征。

[0056] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式J。

[0057] 在一些方面，结晶形式基本上不含其他多晶型形式。在一些方面，结晶形式具有至少约80％的多晶型纯度。

[0058] 在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式选自形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I和形式J。在一个方面，{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式是形式A。

[0059] 在一些方面，本公开内容涉及一种药物组合物，其包含以上讨论的结晶形式中的任何一种或多种以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其混合物。

[0060] 在一些方面，本公开内容涉及一种治疗一种类型的糖尿病或其他病症的方法，其中该方法包括向有需要的患者施用以上讨论的药物组合物。在一些方面，糖尿病的类型是1型糖尿病。在一些方面，糖尿病的类型是2型糖尿病。

[0061] 在一些方面，药物组合物经口服施用。在一些方面，药物组合物作为片剂施用。在一些方面，每天向患者施用至多约2000mg的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

[0062] 在一些方面，本公开内容提供了制备{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式的方法，其中该结晶形式选自形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I和形式J。

附图说明

[0063] 图1是对应于结晶形式A的粉末X射线衍射图(“XRPD”)。

[0064] 图2A是对应于结晶形式A的差示扫描量热法热谱图(“DSC”)。

[0065] 图2B是对应于结晶形式A的热重分析热谱图(“TGA”)。

[0066] 图3是对应于结晶形式A的红外(“IR”)光谱。

[0067] 图4是对应于结晶形式A的^{13}C固态NMR。

[0068] 图5是对应于结晶形式B的XRPD。

[0069] 图6A是对应于结晶形式B的DSC。

[0070] 图6B是对应于结晶形式B的TGA。

[0071] 图7是对应于结晶形式B的IR光谱。

[0072] 图8是对应于结晶形式B的^{13}C固态NMR。

[0073] 图9是对应于结晶形式C的XRPD。

[0074] 图10A是对应于结晶形式C的DSC。

[0075] 图10B是对应于结晶形式C的TGA。

[0076] 图11是对应于结晶形式D的XRPD。

[0077] 图12A是对应于结晶形式D的DSC。

[0078] 图12B是对应于结晶形式D的TGA。

[0079] 图13是对应于结晶形式D的^{13}C固态NMR。

[0080] 图14是对应于结晶形式E的XRPD。

[0081] 图15A是对应于结晶形式E的DSC。

[0082] 图15B是对应于结晶形式E的TGA。

[0083] 图16是对应于结晶形式F的XRPD。

[0084] 图17是对应于结晶形式G的XRPD。

[0085] 图18是对应于结晶形式H的XRPD。

[0086] 图19是对应于结晶形式I的XRPD。

[0087] 图20是对应于结晶形式J的XRPD。

[0088] 图21A是对应于结晶形式J的DSC。

[0089] 图21B是对应于结晶形式J的TGA。

具体实施方式

[0090] I.定义

[0091] 为了便于理解本文阐述的本公开内容,下面定义了多个术语。

[0092] 通常,本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序是本领域中熟知和常用的命名法和实验室程序。除非另有定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语通常具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0093] 在本说明书和所附权利要求书中,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一”、“一个”和“该”包含复数指代物。术语“一”(或“一个”)以及术语“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。在某些方面,术语“一”或“一个”意指“单个”。在其他方面,术语“一”或“一个”包括“两个或更多个”或“多个”。

[0094] 此外,本文使用的“和/或”应被视为具有或不具有另一个的两个指定的特征或组分中的每一个的特定公开。因此,如在本文中在如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,如在如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0095] 术语“化合物I”是指化合物{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸。

[0096] 术语“对象”是指动物，包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用，例如指哺乳动物对象，如人类对象。

[0097] 术语“治疗”意指包括减轻或消除病症、疾病或病况，或减轻或消除与病症、疾病或病况相关联的症状中的一种或多种；或减轻病症、疾病或病况本身的原因。

[0098] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的稀释剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在一个方面，每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”，并且适合用于与人和动物的组织或器官接触，而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症，与合理的益处/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients，第5版，Rowe等人编辑，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;和Handbook of Pharmaceutical Additives，第3版，Ash和Ash编辑，Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation，Gibson编辑，CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2004(通过引用并入本文)。

[0099] 术语“约”或“近似”意指如由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差，其部分取决于如何测量或确定该值。在某些方面，术语“约”或“近似”意指在1、2、3或4个标准偏差以内。在某些实施方案中，术语“约”或“近似”意指在给定值或范围的50％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％或0.05％以内。

[0100] 术语“活性成分”和“活性物质”是指这样的化合物，其单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合施用于对象，以用于治疗病况、病症或疾病的一种或多种症状，延迟病况、病症或疾病的一种或多种症状的发作或改善病况、病症或疾病的一种或多种症状。如本文所用，“活性成分”和“活性物质”可以是本文所述的化合物的旋光异构体。

[0101] 术语“溶剂化物”或“溶剂化的”是指本文提供的化合物或其盐，其进一步包含通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂。在溶剂为水的情况下，溶剂化物为水合物。在溶剂包括乙醇的情况下，化合物可以是乙醇溶剂化物。

[0102] 如本文所用的术语“多晶型物”是指处于特定晶体堆积排列的化合物或其盐、水合物或溶剂化物的结晶形式。所有多晶型物均具有相同的元素组成。如本文所用的术语“结晶的”是指由有序排列的结构单元组成的固态形式。同一化合物或其盐、水合物或溶剂化物的不同结晶形式源于固态分子的不同堆积，这导致不同的晶体对称性和/或晶胞参数。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性能、稳定性和溶解性。参见，例如，Remington’s Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing,Easton PA,173(1990);United States Pharmacopeia，第23版，1843-1844(1995)(通过引用并入本文)。

[0103] 结晶形式最经常通过X射线粉末衍射(XRPD)来表征。反射的XRPD图(峰，通常用2θ度表示)通常被认为是特定结晶形式的指纹。XRPD峰的相对强度可能根据样品制备技术、晶体大小分布、过滤器、样品安装程序和所用的特定仪器等很大地变化。在一些情况下，根据仪器的类型或设置，可能观察到新的峰或现有的峰可能消失。在一些情况下，根据仪器的类

型或设置、仪器的灵敏度、测量条件和/或结晶形式的纯度，XRPD图中的任何特定峰可能表现为单峰、双峰、三峰、四峰或多峰。在一些情况下，XRPD中的任何特定峰可能以对称形状或非对称形状出现，例如具有肩部。此外，仪器变化和其他因素可能影响2θ值。理解这些变化的熟练技术人员能够使用XRPD以及使用其他已知的物理化学技术来辨别或确定特定结晶形式的限定特征或特性。

[0104] 如应用于化合物的术语“无水物”或“无水的”是指固体状态，其中该化合物在晶格内不含有结构水。

[0105] 除非上下文另有要求，否则术语“包括”和“包含”的使用是基于这样的基础和清楚的理解，即它们将被解释为包含性的，而不是排他性的，并且申请人打算在解释本专利(包括下面的权利要求)时如此解释这些词语中的每一个。

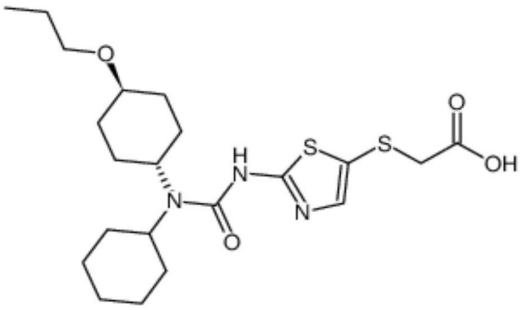
[0106] 对于本文公开的所有实施方案，峰位置再现性与2θ度(XRPD)、ppm(^{13}C固态NMR)和cm^{-1}(IR)的值相关联。因此，应当理解，本文公开的所有峰都具有公开的值±与每种分析技术相关联的峰位置再现性。XRPD峰位置再现性为以2θ度表示的±0.2。^{13}C NMR峰位置再现性为±0.2ppm。IR峰位置再现性为±2cm^{-1}。

[0107] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。在冲突的情况下，将以包含定义的本申请为准。除非上下文另有要求，否则单数术语应当包含复数，并且复数术语应当包含单数。本文提及的所有出版物、专利和其他参考文献均通过引用以其整体并入用于所有目的，如同每个单独的出版物或专利申请都被具体和单独地指出通过引用并入。

[0108] II.结晶形式

[0109] 在一个方面，本公开内容涉及{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式。在一个方面，结晶形式是无水的，如通过^{1}H NMR确定的。在另一个方面，结晶形式是溶剂化的，如通过^{1}H NMR确定的。

[0110] 在一个方面，本公开内容涉及式(I)的{2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的结晶形式

[0111] 

(I)，

[0112] 该结晶形式选自：

[0113] a)通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0114] b)通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0115] c)通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形

式；

[0116] d)通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0117] e)通过在5.8±0.2、17.9±0.2和18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0118] f)通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0119] g)通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0120] h)通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；

[0121] i)通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式；和

[0122] j)通过在5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图表征的结晶形式。

[0123] A.结晶形式A

[0124] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在8.7±0.2、16.9±0.2、17.4±0.2和20.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图1所示的XRPD图来表征。

[0125] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表1中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0126] 表1

[0127]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
8.7±0.2	83
9.3±0.2	18
11.3±0.2	13
12.1±0.2	83
12.3±0.2	49
13.0±0.2	26
14.4±0.2	76
15.7±0.2	11
16.9±0.2	100
17.4±0.2	95
18.7±0.2	48
18.9±0.2	43
19.2±0.2	68
20.1±0.2	99
20.8±0.2	71
21.4±0.2	39
21.7±0.2	63
22.2±0.2	20

[0128]

22.7±0.2	48
23.0±0.2	36
23.5±0.2	33
23.7±0.2	27
23.9±0.2	31
24.3±0.2	28
25.9±0.2	20
27.2±0.2	30
27.6±0.2	17
28.3±0.2	13
28.5±0.2	12

[0129] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0130] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约160℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图2A所示的DSC曲线来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图2B所示的TGA曲线来表征。

[0131] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过在1099.7±2.0、1158.0±2.0和1313.2±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过在1099.7±2.0、1158.0±2.0、1238.7±2.0和1313.2±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过表2中的以下IR峰来表征。

[0132] 表2

[0133]

位置(cm^{-1})	Log (1/R)
713.1	0.0120
723.0	0.0108
747.5	0.0083
777.1	0.0053

[0134]

790.1	0.0063
807.0	0.0094
857.1	0.0116
893.9	0.0125
913.1	0.0114
941.2	0.0054
950.9	0.0054
1004.4	0.0108
1027.9	0.0114
1048.2	0.0122
1099.7	0.0316
1141.7	0.0152
1158.0	0.0284
1178.0	0.0127
1208.0	0.0146
1238.7	0.0256
1263.6	0.0134
1313.2	0.0440
1346.4	0.0247
1359.6	0.0234
1398.8	0.0132
1449.9	0.0131
1498.7	0.0136
1544.2	0.0282
1646.7	0.0265
1662.4	0.0402
1698.9	0.0109
1884.3	0.0034
2859.5	0.0067

[0135]

2931.3	0.0109
3180.1	0.0016
3224.6	0.0019

[0136] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图3所示的IR图来表征。

[0137] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图4所示的^{13}C固态NMR来表征。

[0138] 在一个方面，结晶形式是无水的，如通过^{1}H NMR确定的。

[0139] 在一个方面，化合物I的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有a值为约10.193 Å、b值为约12.256 Å并且c值为约18.991 Å的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有体积为约2370.9 $Å^3$的晶胞。

[0140] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式A。

[0141] B.结晶形式B

[0142] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在11.0±0.2、11.6±0.2和17.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在11.0±0.2、11.6±0.2、17.8±0.2和21.1±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0143] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图5所示的XRPD图来表征。

[0144] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表3中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0145] 表3

[0146]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
8.1±0.2	13
8.8±0.2	24
9.5±0.2	29

[0147]

11±0.2	34
11.6±0.2	71
12.1±0.2	64
13.2±0.2	45
13.9±0.2	28
15.1±0.2	26
15.6±0.2	13
16.1±0.2	19
16.9±0.2	14
17.3±0.2	42
17.8±0.2	100
18.9±0.2	70
19.7±0.2	32
19.9±0.2	21
20.7±0.2	42
21.1±0.2	33
21.6±0.2	68
22.1±0.2	41
22.9±0.2	35
23.3±0.2	20
24.3±0.2	20
24.8±0.2	17
25.3±0.2	19
26±0.2	13
26.6±0.2	13
27.6±0.2	10
28±0.2	15
28.7±0.2	15
29.3±0.2	9
30.1±0.2	15

[0148] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0149] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约166℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图6A所示的DSC曲线来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图6B所示的TGA曲线来表征。

[0150] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过在1310.1±2.0、1514.4±2.0和1661.3±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过在1097.3±2.0、1310.1±2.0、1541.4±2.0和1661.3±2.0cm^{-1}处具有峰的IR图来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过表4中的以下IR峰来表征。

[0151] 表4

[0152]

位置(cm^{-1})	Log (1/R)
713.6	0.0109
726.3	0.0166
751.3	0.0080
775.2	0.0062
787.9	0.0099
807.3	0.0124
859.5	0.0120
894.7	0.0124
911.7	0.0146
942.3	0.0088
970.6	0.0077
999.7	0.0127
1018.6	0.0127
1049.1	0.0121
1097.3	0.0316
1122.7	0.0162
1137.9	0.0173
1159.8	0.0307
1183.7	0.0146
1208.6	0.0219
1239.5	0.0271
1265.0	0.0193

[0153]

1310.1	0.0507
1356.7	0.0284
1399.3	0.0165
1451.7	0.0167
1500.3	0.0199
1541.4	0.0346
1661.3	0.0487
1697.0	0.0160
1886.9	0.0075
2858.8	0.0112
2932.8	0.0159
3184.1	0.0057
3229.2	0.0063

[0154] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图7所示的IR图来表征。

[0155] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图8所示的^{13}C固态NMR来表征。

[0156] 在一个方面，结晶形式是无水的，如通过^{1}H NMR确定的。

[0157] 在一个方面，化合物I的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有a值为约11.028 Å、b值为约11.933 Å并且c值为约18.737 Å的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有体积为约2449.0 $Å^3$的晶胞。

[0158] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式B。

[0159] C.结晶形式C

[0160] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在4.3±0.2、17.4±0.2和21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在4.3±0.2、8.0±0.2、17.4±0.2和约21.6±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0161] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图9所示的XRPD图来表征。

[0162] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表5中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0163] 表5

[0164]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
4.3±0.2	100
7.1±0.2	20
8±0.2	71
9.4±0.2	9
11±0.2	14
13±0.2	8
13.6±0.2	11
13.8±0.2	7
14.3±0.2	6
14.7±0.2	14
15.1±0.2	9
16±0.2	39
16.1±0.2	15
16.4±0.2	10
16.7±0.2	28
17.4±0.2	73
17.8±0.2	77
18±0.2	50
18.4±0.2	9
18.7±0.2	20
18.8±0.2	13

[0165]

19.2±0.2	8
19.7±0.2	20
20.3±0.2	18
20.5±0.2	63
20.7±0.2	32
20.9±0.2	19
21.1±0.2	96
21.6±0.2	88
22.2±0.2	48
22.8±0.2	11
23±0.2	10
23.5±0.2	15
24±0.2	11
24.3±0.2	12
24.5±0.2	8
25±0.2	8
25.1±0.2	12
25.6±0.2	11
25.7±0.2	10
26±0.2	67
26.3±0.2	37
26.5±0.2	29
26.7±0.2	36
27±0.2	11
27.3±0.2	13
28.1±0.2	10
28.5±0.2	7
28.7±0.2	7
29.3±0.2	8

[0166] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0167] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约149℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图10A所示的DSC曲线来表征。在一个

方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图10B所示的TGA曲线来表征。

[0168] 在一个方面，结晶形式是如由^{1}H NMR确定的溶剂化物。在一个方面，化合物I的结晶形式是二氯甲烷溶剂化物。

[0169] 在一个方面，化合物I的结晶形式具有索引为简单单斜晶系的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有a值为约5.541 Å、b值为约13.040 Å并且c值为约40.818 Å的晶胞。在另一个方面，化合物I的结晶形式具有体积为约2947.6 Å^{3}的晶胞。

[0170] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式C。

[0171] D.结晶形式D

[0172] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.3±0.2、8.7±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.3±0.2、8.7±0.2、18.2±0.2和26.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0173] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图11所示的XRPD图来表征。

[0174] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表6中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0175] 表6

[0176]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
5.3±0.2	66
7.4±0.2	8
8.7±0.2	100

[0177]

10.5±0.2	3
12.6±0.2	11
13.8±0.2	32
14.8±0.2	25
14.9±0.2	24
16.0±0.2	22
16.0±0.2	21
16.8±0.2	11
17.4±0.2	31
17.6±0.2	21
17.9±0.2	13
18.2±0.2	34
19.1±0.2	23
19.2±0.2	23
19.8±0.2	23
20.3±0.2	9
21.1±0.2	28
21.3±0.2	27
21.4±0.2	19
21.8±0.2	28
22.6±0.2	11
23.3±0.2	7
23.7±0.2	10
24.7±0.2	5
25.0±0.2	4
25.5±0.2	5
26.4±0.2	43
26.9±0.2	22
27.5±0.2	6

[0178]

28.4±0.2	7
29.0±0.2	3
29.5±0.2	3
30.1±0.2	4

[0179] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0180] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约147℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图12A所示的DSC曲线来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图12B所示的TGA曲线来表征。

[0181] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上类似于图13的^{13}C固态NMR来表征。

[0182] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式D。

[0183] E.结晶形式E

[0184] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.8±0.2、17.9±0.2和18.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.8±0.2、17.9±0.2、18.9±0.2和20.7±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0185] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图14所示的XRPD图来表征。

[0186] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表7中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0187] 表7

[0188]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
5.8±0.2	100
8.6±0.2	4
9.5±0.2	4

[0189]

11.6±0.2	9
12.8±0.2	8
14.7±0.2	9
16.9±0.2	10
17.5±0.2	14
17.9±0.2	49
18.9±0.2	34
20.7±0.2	20
22.1±0.2	9
23.1±0.2	5
24.3±0.2	8
26.1±0.2	10
26.7±0.2	11
28.2±0.2	6
28.5±0.2	6
30.0±0.2	7

[0190] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0191] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约171℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图15A所示的DSC曲线来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图15B所示的TGA曲线来表征。

[0192] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式E。

[0193] F.结晶形式F

[0194] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.8±0.2、9.5±0.2和16.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.8±0.2、9.5±0.2、16.8±0.2和17.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0195] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图16所示的XRPD图来表征。

[0196] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表8中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0197] 表8

[0198]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
3.4±0.2	76
3.8±0.2	100
6.8±0.2	43
7.4±0.2	30
8.3±0.2	53
9.5±0.2	89
10.0±0.2	31
13.7±0.2	40
14.9±0.2	53
15.8±0.2	59
16.8±0.2	80
17.1±0.2	63
17.5±0.2	62
17.9±0.2	72
18.1±0.2	60
18.4±0.2	54
19.1±0.2	60
19.6±0.2	54
20.0±0.2	67
20.6±0.2	65
20.9±0.2	58
21.2±0.2	67

[0199]

21.7±0.2	64
22.4±0.2	45
23.3±0.2	34
24.0±0.2	32
25.5±0.2	37
26.1±0.2	29
27.0±0.2	47

[0200] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0201] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式F。

[0202] G.结晶形式G

[0203] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.4±0.2、21.2±0.2和21.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.4±0.2、21.2±0.2、21.9±0.2和22.4±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0204] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图17所示的XRPD图来表征。

[0205] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表9中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0206] 表9

[0207]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
3.4±0.2	100
4.7±0.2	30
4.9±0.2	23
8.3±0.2	23
8.4±0.2	22
8.7±0.2	24

[0208]

10.3±0.2	19
14.7±0.2	30
21.2±0.2	62
21.9±0.2	59
22.4±0.2	55
27.6±0.2	45

[0209] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0210] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式G。

[0211] H.结晶形式H

[0212] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.8±0.2、5.3±0.2和8.5±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在3.8±0.2、5.3±0.2、8.5±0.2和15.9±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0213] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图18所示的XRPD图来表征。

[0214] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表10中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0215] 表10

[0216]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
3.8±0.2	100
5.3±0.2	24
7.2±0.2	21
7.7±0.2	23
8.5±0.2	26
9.0±0.2	24
10.1±0.2	15
10.8±0.2	14
12.0±0.2	14
13.8±0.2	11
15.7±0.2	16
15.9±0.2	24
16.6±0.2	13
17.2±0.2	17
17.7±0.2	16
18.5±0.2	14
19.0±0.2	11
19.3±0.2	11
19.8±0.2	12
20.2±0.2	18
21.1±0.2	16
21.9±0.2	20
22.5±0.2	15
23.1±0.2	15
23.6±0.2	12
25.0±0.2	9
25.7±0.2	8
27.2±0.2	19
27.7±0.2	10

[0217]

[0218] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0219] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式H。

[0220] I.结晶形式I

[0221] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.0±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.0±0.2、15.9±0.2、16.8±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0222] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图19所示的XRPD图来表征。

[0223] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表11中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0224] 表11

[0225]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
5.0±0.2	100
9.0±0.2	10
11.8±0.2	11
12.8±0.2	10
13.8±0.2	12
13.9±0.2	12
15.9±0.2	27
16.2±0.2	23
16.8±0.2	34
17.4±0.2	24
18.0±0.2	24
18.8±0.2	41
19.1±0.2	35
19.6±0.2	22
20.0±0.2	24
20.8±0.2	16
22.5±0.2	12
22.9±0.2	12
24.0±0.2	12
25.6±0.2	11

[0226]

26.4±0.2	9
27.4±0.2	6
27.9±0.2	7
28.1±0.2	8
28.7±0.2	6

[0227] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0228] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式I。

[0229] J.结晶形式J

[0230] 在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.9±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。在一个方面，本公开内容涉及化合物I的结晶形式，其通过在5.9±0.2、12.7±0.2、17.4±0.2和18.8±0.2度2θ处具有峰的XRPD图来表征。

[0231] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图20所示的XRPD图来表征。

[0232] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过如由DSC确定的在约164℃开始的吸热峰来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图21A所示的DSC曲线来表征。在一个方面，化合物I的结晶形式通过基本上如图21B所示的TGA曲线来表征。

[0233] 在一个方面，化合物I的结晶形式通过表12中以2θ度和相对强度表示的以下XRPD图来表征：

[0234] 表12

[0235]

角度 (2θ 度)	相对强度* (%)
5.9 ± 0.20	40
8.2 ± 0.20	16
9.4 ± 0.20	13
11.5 ± 0.20	36

[0236]

12.7 ± 0.20	42
14.7 ± 0.20	17
15.0 ± 0.20	19
15.4 ± 0.20	14
16.2 ± 0.20	25
17.4 ± 0.20	43
18.3 ± 0.20	93
18.8 ± 0.20	100
20.0 ± 0.20	41
20.3 ± 0.20	36
20.9 ± 0.20	20
22.0 ± 0.20	20
22.7 ± 0.20	20
23.0 ± 0.20	18
23.6 ± 0.20	20
24.0 ± 0.20	24
24.3 ± 0.20	22
25.4 ± 0.20	24
25.7 ± 0.20	27
26.1 ± 0.20	26
26.7 ± 0.20	20

[0237] *相对强度可能根据晶体大小和形态而变化。

[0238] 在一个方面，化合物I的结晶形式是形式J。

[0239] 在一些方面，以上讨论的结晶形式中的任何一种基本上不含其他多晶型形式。在一些方面，结晶形式具有至少约80％的多晶型纯度。在一些方面，结晶形式具有至少约80％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％或至少约99％的多晶型纯度。

[0240] 在一个方面，化合物I的结晶形式选自形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I和形式J。在一个方面，化合物I的结晶形式是形式A。

[0241] 在一个方面，化合物I的结晶形式是选自形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I和形式J中的两种或更多种形式的混合物。在另一个方面，化合物I的结晶形式是选自形式A、形式B和形式C中的两种或更多种形式的混合物。在另一个方面，化合物I的结晶形式是形式A和形式B的混合物，其中形式B是主要形式，并且形式A是次要形

式。

[0242] 在一些方面，本公开内容提供了一种制备化合物I的结晶形式的方法，其中该结晶形式选自形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I和形式J。在本文实验部分中提供了一种或多种制备形式A-J的方法。

[0243] III.药物组合物

[0244] 本公开内容涉及一种药物组合物，其包含化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂或其混合物。

[0245] 在一个方面，药物组合物包含化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。

[0246] 包含化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式的药物组合物可以呈适合于口服使用的形式，例如作为片剂、糖碇、锭剂、可分散的粉末或颗粒、或硬胶囊或软胶囊。旨在用于口服使用的组合物可以根据任何已知的方法制备，并且此类组合物可以含有选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的一种或多种试剂，以便提供药学上优雅和可口的制剂。

[0247] 在一些方面，药物组合物可以经由口服、肠胃外(如皮下、静脉内、肌内、胸骨内和输注技术)、直肠、鼻内、局部或透皮(例如，通过使用贴剂)途径施用于对象。

[0248] 在一个方面，药物组合物包含约100mg至约1500mg、约100mg至约1400mg、约100mg至约1300mg、约100mg至约1200mg、约100mg至约1100mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约900mg、约100mg至约800mg、约100mg至约700mg、约100mg至约600mg、约100mg至约500mg、约100mg至约400mg、约100mg至约300mg、约100mg至约200mg或约100mg至约150mg的本文公开的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一个方面，药物组合物包含约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg或约1500mg的本文公开的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。

[0249] 在一些方面，药物组合物是口服片剂。在一些方面，口服片剂包含约0.1mg至2000mg的2-[3-环己基-3-(反式-4-丙氧基-环己基)-脲基]-噻唑-5-基硫烷基}-乙酸的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约1mg至约2000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约1mg至约1000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约100mg至约800mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约50mg至约400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约100mg至约400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约100mg至约300mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约500mg至约1000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约0.1mg、约0.5mg、约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口

服片剂包含800mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含300mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，口服片剂包含约200mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。

[0250] IV.治疗方法

[0251] 在一些方面，本公开内容涉及一种治疗一种类型的糖尿病的方法，其中该方法包括向有需要的患者施用以上讨论的药物组合物。该方法可以包括施用药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，糖尿病的类型是1型糖尿病。在一些方面，糖尿病的类型是2型糖尿病。在一些方面，糖尿病的类型是1型糖尿病和2型糖尿病中的一种或两种类型。

[0252] 在一些方面，患者正在用胰岛素疗法治疗。在一些方面，胰岛素疗法是连续胰岛素输注。在一些方面，胰岛素疗法是连续皮下胰岛素输注。在一些方面，胰岛素疗法是每日多次给药胰岛素。

[0253] 在另一个方面，本公开内容提供了一种用于治疗葡萄糖激酶缺乏介导的病况或疾病，或受益于葡萄糖激酶活性增加的病况的方法，其包括向有需要的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。

[0254] 在另一个方面，本公开内容提供了一种用于治疗代谢病症、用于降低血糖、用于治疗高血糖症、用于治疗低血糖症、用于治疗糖耐量减低(IGT)、用于治疗X综合征、用于治疗空腹血糖受损(IFG)、用于延迟糖耐量减低(IGT)向2型糖尿病的进展、用于延迟需要非胰岛素的2型糖尿病向需要胰岛素的2型糖尿病的进展、用于治疗血脂异常、用于治疗高脂血症、用于治疗高血压、用于降低食物摄入、用于调节食欲、用于治疗肥胖、用于调节摄食行为或用于增强肠的肠促胰岛素(enteroincretin)的分泌的方法，该方法包括向需要此类治疗的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。

[0255] 在另一个方面，本公开内容提供了一种用于保存β细胞质量和功能的方法，其包括向需要此类治疗的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。

[0256] 在另一个方面，本公开内容提供了一种在经历胰岛移植(pancreatic islet transplantation)的对象中保持和/或增加β细胞质量和功能的方法，其包括向需要此类治疗的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。

[0257] 在另一个方面，本公开内容提供了一种在经历肝移植的对象中改善肝功能和/或存活率的方法，其包括向需要此类治疗的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。在进一步的方面，施用发生在移植之前、期间或之后，或其任何组合。

[0258] 在另一个方面，本公开内容提供了一种在对象中预防糖尿病酮症酸中毒或减少糖尿病酮症酸中毒事件的发生的方法，其包括向需要此类治疗的对象施用本公开内容的化合物或药物组合物。

[0259] 取决于待治疗的病况、病症或疾病和对象的病况，本文提供的药物组合物可以通过口服、肠胃外(例如，肌内、腹膜内、静脉内或动脉内(例如，经由导管)、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、经阴道、经直肠、舌下和/或局部(例如，经皮或局部)施用途径施用，并且可以单独配制或与适合于每种施用途径的药学上可接受的媒介物、载体、稀释剂、赋形剂或其混合物一起配制成合适的剂量单位。在一个方面，药物组合物经口服施

用。

[0260] 对于口服施用，本文提供的药物组合物可以以用于口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。如本文所用，口服施用还包括经颊、经舌和舌下施用。合适的口服剂型包括但不限于片剂、胶囊、丸剂、糖锭、锭剂、含片、扁囊剂、小丸、含药口香糖、颗粒、散装粉末、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、溶液、乳液、悬浮液(例如水性悬浮液或油悬浮液)、干胶片(wafer)、撒剂(sprinkle)、酏剂、糖浆、大丸剂(bolus)、药糖剂或糊剂。在一个方面，药物组合物作为片剂施用。

[0261] 剂量可以呈一、二、三、四、五、六或更多个分剂量的形式，这些分剂量每天以适当的时间间隔施用。剂量或分剂量可以以剂量单位的形式施用，剂量单位含有每剂量单位约1mg至约2000mg、约10mg至约2000mg、约100mg至约1500mg、约200mg至约1500mg、约200mg至约1500mg、约300mg至约1500mg、约400mg至约1500mg、约500mg至约1500mg、约500mg至约1000mg或约500mg至约800mg的形式A-J中任何一种的结晶形式。例如，剂量或分剂量可以以剂量单位的形式施用，剂量单位含有约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg或约2000mg的本文公开的形式A-J中任何一种的结晶形式。

[0262] 在一些方面，每天向患者施用约0.1mg至约2000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约1mg至约2000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约100mg至约800mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约50mg至约400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约100mg至约400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约100mg至约300mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天向患者施用约500mg至约1000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约0.1mg、约0.5mg、约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约500mg、约550mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约800mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约400mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约300mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约200mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。在一些方面，每天一次向患者施用约100mg的化合物I的形式A-J中任何一种的结晶形式。

[0263] 实施例

[0264] A.缩写和首字母缩写词

[0265]

DSC	差示扫描量热法
DVS	动态蒸汽吸附
HSM	热台显微术(Hot-stage microscopy)
NMR	核磁共振光谱学
PLM	偏振光显微术
TGA	热重分析
XRPD	X射线粉末衍射
CC	突然冷却(Crash cool)
FC	快速冷却
FE	快速蒸发
SAS	溶剂/反溶剂
SE	缓慢蒸发

[0266]

ACN	乙腈
1-BuOH	1-丁醇
2-BuOH	2-丁醇
BuOAc	乙酸丁酯
iBuOAc	乙酸异丁酯
t-BuOAc	乙酸叔丁酯
$CHCl_3$	氯仿
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HFIPA	六氟异丙醇或六氟-2-丙醇
H2O	水
IPA	异丙醇或2-丙醇
MEK	甲基乙基酮或丁酮
MeOH	甲醇
MIBK	甲基异丁基酮
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
iPrOAc	乙酸异丙酯
1-PrOH	1-丙醇
TFE	2,2,2-三氟乙醇
THF	四氢呋喃
agg.	聚集体
anh.	无水的
B/E	双折射和消光
d	天

[0267]

endo	吸热
h	小时
min	分钟
NA	数值孔径
RH	相对湿度
RT	室温/环境温度
UM	未知形态
v/v	体积/体积
w/	具有
wt	重量

[0268] B.实验方法

[0269] 实施例1:经由匀浆研磨实验筛选稳定形式和水合物

[0270] 匀浆研磨实验以稳定形式(包含稳定的溶剂化物和水合物)为目标。

[0271] 通过在各种温度下搅拌在指定的溶剂和溶剂混合物中的化合物I的固体7天(高温)或14-18天(环境温度和低于环境温度)来进行匀浆研磨实验。在表13中详述了实验条件和结果的汇总。

[0272] 表13

[0273]

溶剂(v/v)	条件*	观察结果	XRPD 结果
$CHCl_3$	2-8℃，18天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式 H
二噁烷/H_2O (85/15)	2-8℃，18天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式 A
HFIPA/MTBE (50/50)	2-8℃，18天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式 A
TFE/H_2O (87/13)	2-8℃，18天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式 A
THF/H_2O (93/7)	2-8℃，18天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式 A
丙酮	室温，14	黄色悬浮液，B/E	形式 A

[0274]

	天	颗粒和聚集体，UM	
2-BuOH	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
DCM	室温，14天	棕色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式C，在2.8°和8.6° 2θ处具有额外的峰
DMSO/iPrOAc (5/95)	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
二噁烷	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
EtOH	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
MEK	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
MeOH	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
NMP：硝基甲烷 (20/80)	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
1-PrOH	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
TFE	室温，14天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
THF	室温，14天	米白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
无水ACN	55℃，7天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
无水DCE	55℃，7天	浅黄色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
无水EtOAc	55℃，7天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A
无水EtOH	55℃，7天	棕色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	分解的
无水甲苯	55℃，7天	白色悬浮液，B/E颗粒和聚集体，UM	形式A

[0275] *:温度是近似值。

[0276] 实施例2:多晶型物筛选

[0277] 除非另有说明，否则化合物I的固体用作起始材料。在研究中产生的材料用于选定

的实验。

[0278] 方法a:蒸发实验

[0279] 在环境温度或升高的温度下,从用于快速蒸发(FE)的敞口小瓶或从用于缓慢蒸发(SE)的覆盖有带针孔的铝箔的小瓶中,允许起始材料的溶液部分蒸发或蒸发至干燥。在蒸发前,将溶液在环境温度或升高的温度下用0.2μm尼龙过滤器过滤。

[0280] 方法b:冷却实验

[0281] 使用用于加热的热板,在升高的温度下在指定的溶剂中制备起始材料的溶液。这些通常通过0.2μm尼龙过滤器被热过滤到温热的接收小瓶中。将小瓶快速转移到低于环境温度的浴中(通常为干冰/丙酮)以进行突然冷却(CC),从高温处移开以用于进行快速冷却(FC),或者关闭加热以允许缓慢冷却(SC)。如果固体沉淀,则通过真空过滤将它们冷分离。如果溶液保持澄清,则将样品保存在低于环境度下,或者应用进一步的结晶技术。

[0282] 方法c:匀浆实验

[0283] 将固体悬浮在指定的溶剂中。然后在环境温度或设定的温度下搅动悬浮液。在给定量的时间后,分离固体。

[0284] 方法d:溶剂/反溶剂沉淀

[0285] 在环境温度或升高的温度下制备起始材料的溶液,并使用0.2μm尼龙过滤器过滤。然后在升高的温度下将它们与适当的反溶剂混合。如果没有观察到固体,则将样品冷却至环境温度或低于环境温度,或者应用其他结晶技术。

[0286] 使用各种基于溶剂的技术进行多晶型物筛选,基于溶剂的技术包括蒸发、冷却、匀浆、溶剂/反溶剂添加以及这些技术的组合。详述的实验条件、观察结果和XRPD结果总结在表14中。

[0287] 表14

[0288]

溶剂(v/v)	条件*	XRPD 结果
丙酮	1．SE，然后 FE	形式 A + 形式 B，在 5.9° 2θ 处具有额外的峰
	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 4 天	形式 B + 较少的形式 A，在 5.9°和 18.3° 2θ 处具有额外的峰
	匀浆，接种有 8065-30-03，室温持续 7 天	形式 A
无水丙酮	1．CC (55℃至-78℃) 2．划损小瓶内壁用于成核，保持在-10℃至-25℃持续 3 天	形式 B + 较少的形式 A
丙酮/H_2O (68/32)	1．SAS，在丙酮中的 API 溶液进入冷 H_2O 2．保存在冰浴/水浴中持续 1 小时 3．保持在-10℃至-25℃持续 1 天	形式 E + 形式 A
2-BuOH	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 11 天	形式 A
iBuOH/ t-BuOAc (2/1)	1．SAS，在冰浴/水浴中的 iBuOH 中的 API 溶液，向 API 溶液中添加 t-BuOAc 2．保持在-10℃至-25℃持续 7 天	-
$CHCl_3$	SE	无序的

[0289]

DCE	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 11 天 3．在室温下搅拌持续 3 天 4．FE (部分)，在室温下搅拌持续 5 天 5．FE (部分)	形式 A
DCM	SE	形式 D＋ 额外的相
	CC (室温至-78℃)	无序的
	匀浆，2-8℃持续 6 天	形式 H
DMF/MTBE (3/97)	1. SAS，在室温下在 DMF 中的 API 溶液进入 MTBE 2．保持在-10℃至-25℃持续 20 天	无序的，形式 A＋ 额外的相
二噁烷/DMSO	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在 2-8℃持续 11 天	形式 A
	1．在二噁烷中的固体加热至 55℃ 2．在 55℃下添加 DMSO 3．在冰浴/水浴中的 FC 4．保持在 2-8℃持续 7 天	形式 A
二噁烷/H_2O (1/1)	1．SAS，在二噁烷中的 API 溶液进入冷 H_2O 2．在 2-8℃下搅拌持续 1 天	形式 A
EtOAc/HFIPA	1．在 EtOAc 中的固体加热至 55℃ 2．添加 HFIPA (36:64)，在 60℃下搅拌，1 天 3．FC (60℃至冰浴/水浴) 4．FE，具有 N_2 吹扫	分解的
EtOH	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 11 天	形式 B＋ 较少的形式 A

[0290]

	1．CC (55℃至-78℃) 2．划损小瓶内壁用于成核，保持在-10℃至-25℃持续 3 天	形式 B，在 5.9° 2θ 处具有额外的峰
HFIPA	SE	形式 F
HFIPA/ EtOAc，无水(1/25)	1．SAS，在 HFIPA 中的 API 溶液进入 EtOAc 2．划损小瓶内壁用于成核，保持在-10℃至-25℃持续 3 天	形式 I
MEK/ BuOAc，无水(1/1)	1．SAS，在 MEK 中的 API 溶液进入 BuOAc 2．保持在-10℃至-25℃持续 7 天 3．FE，室温	形式 E
MEK/ 甲基环己烷 (2/1)	1．SAS，在 MEK 中的 API 溶液保持在冰浴/水浴中，向 API 溶液中添加甲基环己烷 2．保持在-10℃至-25℃持续 3 天 3．在 N_2 吹扫下进行 FE 持续 2 小时	形式 I，具有峰偏移
MeOH/ 硝基甲烷 (1/1)	1．SAS，在冰浴/水浴中的 MeOH 中的 API 溶液，向 API 溶液中添加硝基甲烷 2．FE (部分)，室温 3．在 N_2 吹扫下进行 FE 持续 1 小时	形式 E + 形式 A +额外的相
MeOH/ iBuOAc (2/1)	1．SAS，在室温下在 MeOH 中的 API 溶液进入 iBuOAc 2．保持在-10℃至-25℃持续 7 天 3．FE，室温	形式 E + 额外的相

[0291]

NMP/PrOAc (5/95)	1．在NMP中的API溶液添加到PrOAc 2．保持在-10℃至-25℃持续7天	-
iPrOAc/NMP	1．在iPrOAc中的固体，加热至55℃ 2．在55℃下添加NMP 3．在冰浴/水浴中的FC 4．保持在-10℃至-25℃持续7天	-
1-PrOH/DMSO	1．在1-PrOH中的固体加热至60℃ 2．添加DMSO 3．FC至室温 4．保持在-10℃至-25℃持续20天	形式A
TFE	FE	形式G
甲苯/DMSO无水	1．在甲苯中的固体加热至45℃ 2．在45℃下添加无水DMSO 3．在冰浴/水浴中的FC 4．添加额外的无水甲苯 5．保持在-10℃至-25℃持续7天	-
THF/H_2O (93/7)	1．FE 2．在滤纸上风干	形式A

[0292] *:时间和温度是近似值。

[0293] 实施例3:所选材料的制备

[0294] 表15总结了所选的材料的制备条件。

[0295] 表15

[0296]

溶剂	条件*		XRPD 结果
无水丙酮	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 5 天 3．在 N_2 吹扫下进行 FE (部分)，室温 4．保持在-10℃至-25℃持续 4 小时 5．在 45℃下在真空下干燥持续 1 天		形式 E
DCM	1．在室温下匀浆持续 9 天 2．在室温下风干持续 1 小时 3．在 45℃下在真空下干燥持续 4 小时		形式 D
EtOH	1．FC (55℃至冰浴/水浴) 2．保持在-10℃至-25℃持续 5 天 3．分离固体，在 45℃下在真空下干燥持续 4 小时		形式 B，在 5.9° 2θ 处具有额外的峰

[0297] *:时间和温度是近似值。

[0298] 表16总结了所选的材料的干燥条件

[0299] 表16

[0300]

材料	条件*	XRPD 结果
化合物 I 形式 F	真空/45℃/3 天	化合物 I 形式 D
化合物 I 形式 G	真空/45℃/3 天	无序的
化合物 I 形式 E + 较少的形式 A	真空/45℃/1 天	化合物 I 形式 B + 较少的形式 A
化合物 I 材料 G	真空/45℃/1 天	无序的
化合物 I 形式 C	真空/45℃/1 天	化合物 I 形式 D + 额外的峰
	真空/45℃/1 小时	化合物 I 形式 D
化合物 I 形式 I	真空/45℃/1 天	化合物 I 形式 B

[0301]

化合物 I 形式 I，具有峰偏移	真空/45℃/2 天	类似于化合物 I 形式 B

[0302] *:时间和温度是近似值。

[0303] 实施例4:竞争性匀浆实验

[0304] 为了识别形式A、形式D、形式B和形式E中热力学最稳定的无水形式，在2-8℃、环境

温度和45℃的丙酮中进行竞争性匀浆。

[0305] 在每种条件下，来自四种形式/材料的相似量的固体在检测的温度条件下在预饱和的溶液中匀浆7天；然后分离出固体，并通过XRPD湿法分析。详述的实验条件和XRPD结果总结在表17中。

[0306] 表17

[0307]

材料	溶剂*	条件**	XRPD 结果
9 mg 的形式 A 6 mg 的形式 D 7 mg 的形式 B 6 mg 的形式 E	丙酮	2-8℃，7 天	形式 A
9 mg 的形式 A 7 mg 的形式 D 7 mg 的形式 B 5 mg 的形式 E	丙酮	室温，7 天	形式 A
9 mg 的形式 A 8 mg 的形式 D 6 mg 的形式 B 7 mg 的形式 E	丙酮	45℃，7 天	形式 A

[0308] *:溶液在每种条件下用形式A预饱和。

[0309] **:时间和温度是近似值。

[0310] X射线粉末衍射(XRPD)

[0311] 利用使用Optix长细焦点光源产生的Cu辐射的入射光束，使用PANalytical X'Pert PRO MPD或Empyrean衍射仪来收集XRPD图。椭圆梯度多层反射镜用于将Cu KαX射线辐射聚焦通过样本并到达检测器。在分析前，对硅样本(NIST SRM 640e)进行分析，以验证观察到的Si(111)峰的位置与NIST认证的位置一致。将样品的样本夹在3μm厚的膜之间，并在透射几何学中进行分析。光束阻挡器、短的抗散射延伸件和抗散射刀刃用于使由空气产生的背景最小化。用于入射和衍射的光束的Soller狭缝用于最小化来自轴向发散的加宽。使用距离样本240mm的扫描位置敏感探测器(X'Celerator)和数据采集器软件v.5.5采集衍射图。

[0312] 热重分析和差示扫描量热法组合分析(TGA/DSC)

[0313] 使用Mettler Toledo TGA/DSC3+分析仪进行TGA/DSC组合分析。使用铟、锡和锌进行温度和焓调节，然后使用铟进行验证。用草酸钙验证平衡。将样品放置在铝盘中。将盘密闭地密封，刺穿盖子，然后插入到TG炉中。将配置为样品盘的称重的铝盘放置在参考平台上。炉在氮气下加热。

[0314] 动态蒸汽吸附(DVS)

[0315] 在表面测量系统DVS固有仪器上收集水分吸附/解吸数据。样品在分析前未被干燥。对于原样收到的批次，在5％至95％ RH的范围内以10％的RH增量收集吸附和解吸数据。用于分析的平衡标准是在5分钟内重量变化小于0.0100％，其中最大平衡时间为3小时。数

据未针对样品的初始水分含量进行校正。

[0316] 热台显微镜术(HSM)

[0317] 使用安装在配备有SPOT Insight™彩色数码相机的徕卡DM LP显微镜上的Linkam热台(FTIR 600)进行热台显微术。使用USP熔点标准进行温度校准。将样品放在盖玻片上，并且将第二块盖玻片放在样品上面。当加热台时，使用20×物镜、0.40NA以及交叉偏振器和一阶红色补偿器目视观察每个样品。使用SPOT软件(v.4.5.9)捕获图像。

[0318] 偏振光显微术(PLM)

[0319] 使用配备有Spot Insight彩色相机的徕卡DM LP显微镜进行PLM。交叉偏振光与一阶红色补偿器一起使用。各种物镜用于观察样品。样品悬浮在矿物油或为该方法选择的分散剂中。使用Spot Advanced软件(v.4.5.9)在环境温度下获取图像。微米条被插入到图像上作为尺寸的参考。使用利用NIST可追踪镜台测微计校准的目镜十字线标尺来测量颗粒尺寸。

[0320] 质子溶液核磁共振光谱(^{1}H NMR)

[0321] 使用DMSO-d_6，使用Bruker AVANCE 600MHz分光计获得溶液NMR光谱。

[0322] 碳-13固态核磁共振光谱(^{13}C固态NMR)

[0323] 13C固态交叉极化魔角自旋(CP/MAS)NMR光谱在环境温度下在安捷伦DD2-400光谱仪上获得(拉莫尔频率：^{13}C＝100.549MHz，^{1}H＝399.812MHz)。将样品装入4mm PENCIL型氧化锆转子中，并在12kHz下以魔角旋转。在采集时间期间，通过相位调制的(SPINAL-64)高功率^{1}H去耦，使用2.6μs(90°)的^{1}H脉冲宽度、5ms的倾斜振幅交叉极化接触时间、30ms的采集时间、10秒的扫描间延迟、具有2678个数据点的45kHz的光谱宽度和1600次共同添加的扫描来采集光谱。使用Agilent VnmrJ 3.2A软件处理自由感应衰减(FID)，该软件具有65536个点和10Hz的指数线加宽因子，以提高信噪比。使用VNMR线性预测算法对FID的前三个数据点进行反向预测，以产生平坦的基线。光谱峰的化学位移外部参考176.5ppm的甘氨酸的羰基碳共振。

[0324] 红外光谱学(IR)

[0325] 使用Nicolet 6700傅里叶变换红外(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)获得IR光谱，该分光光度计配备有Ever-Glo中/远IR源、溴化钾(KBr)分束器和氘化硫酸三甘氨酸(DTGS)检测器。使用NIST SRM 1921b(聚苯乙烯)进行波长验证。配备有锗(Ge)晶体的衰减全反射(ATR)附件(Thunderdome™，Thermo Spectra-Tech)用于数据采集。该光谱代表以4cm^{-1}的光谱分辨率收集的256次共同添加的扫描。用干净的Ge晶体获得背景数据集。Log 1/R(R＝反射率)光谱是通过获取这两个数据集相对于彼此的比率获得的。

[0326] XRPD索引

[0327] 在本研究中，化合物I的高分辨率XRPD图使用X'pert High Score Plus 2.2a(2.2.1)进行索引。索引和结构细化是计算研究。标有红色条的允许的峰位置和观察到的峰之间的一致表示一致的晶胞确定。图案的成功索引表明样品主要由单一晶相组成。与指定的消光符号、晶胞参数和导出的量一致的空间群在每个图的下方制成表格，显示了试验性的索引解决方案。为了确认试验性的索引解决方案，必须确定晶体学晶胞内的分子堆积基序。没有进行分子包装的尝试。

[0328] 结论

[0329] 在该研究中观察到化合物I的多种结晶材料，包括形式A-J。

[0330] 形式A、形式B、形式D和形式E是化合物I的无水材料。其中，基于来自竞争性匀浆的结果，形式A可能是在2-8℃至45℃范围内最稳定的形式。

[0331] 形式C可能是一种DCM溶剂化物，其去溶剂化成形式D。形式F也是一种溶剂化的材料并且在干燥后转化成形式D。

[0332] 形式I可能代表异构溶剂化物的家族。在干燥后，它转化为形式E或类似于形式E的固体。

[0333] 形式G和形式H是无序的结晶材料并且可能是溶剂化物。它们在干燥后变得无序。

[0334] 虽然已经结合本发明的特定方面描述了本发明，但是应当理解，本发明能够进一步修改，并且本申请旨在涵盖总体上遵循这些原理的任何变化、使用或修改并且包括在本发明所属领域内的已知或常规实践内的与本公开内容的此类偏离，并且可以应用于上文阐述的基本特征，并且在所要求保护的范围内。

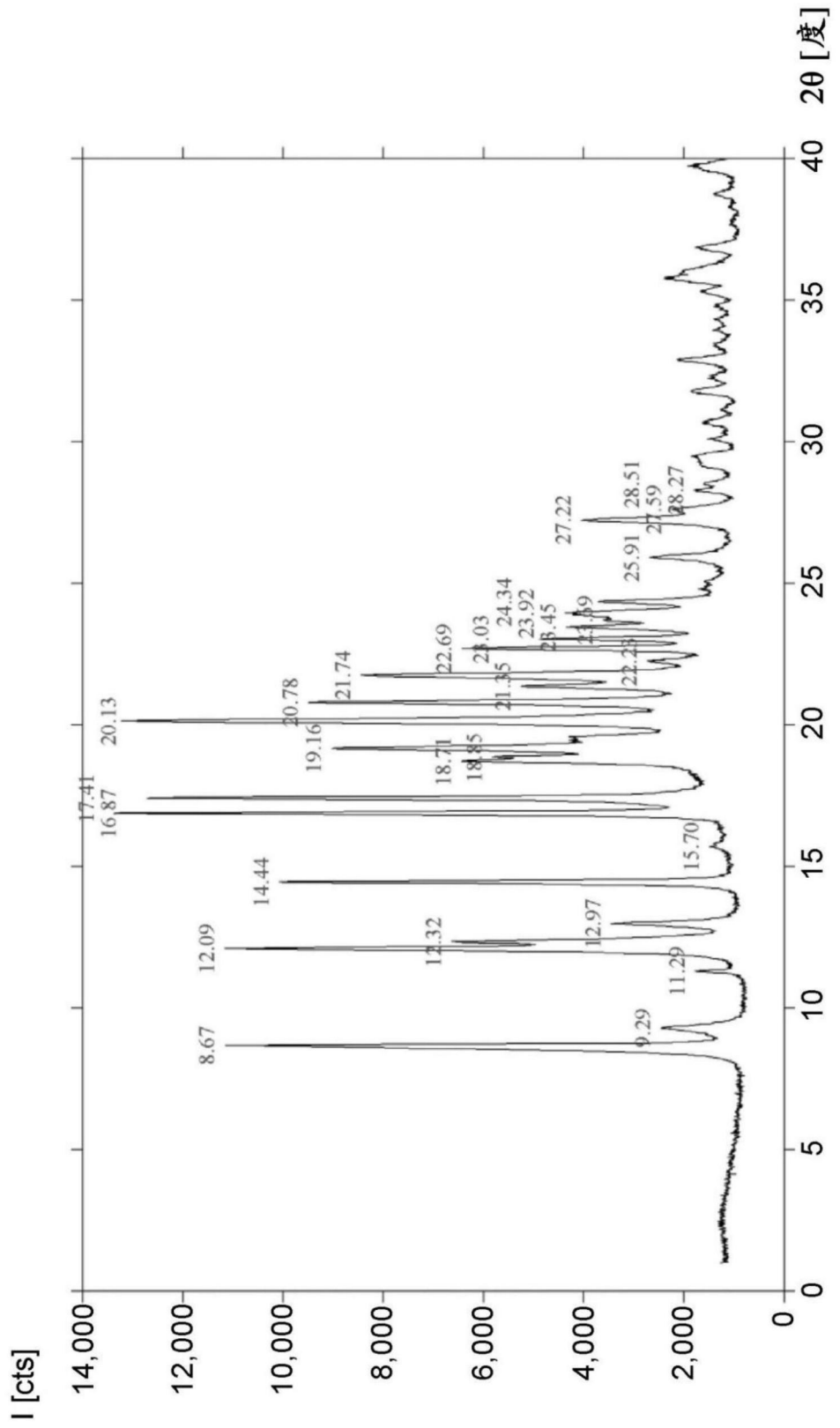

I [cts]
14,000
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
2θ [度]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
8.67
9.29
11.29
12.09
12.32
12.97
14.44
15.70
16.87
17.41
18.71
18.85
19.16
20.13
20.78
21.35
21.74
22.28
22.69
23.03
23.45
23.92
24.34
25.91
27.22
27.59
28.27
28.51

图1

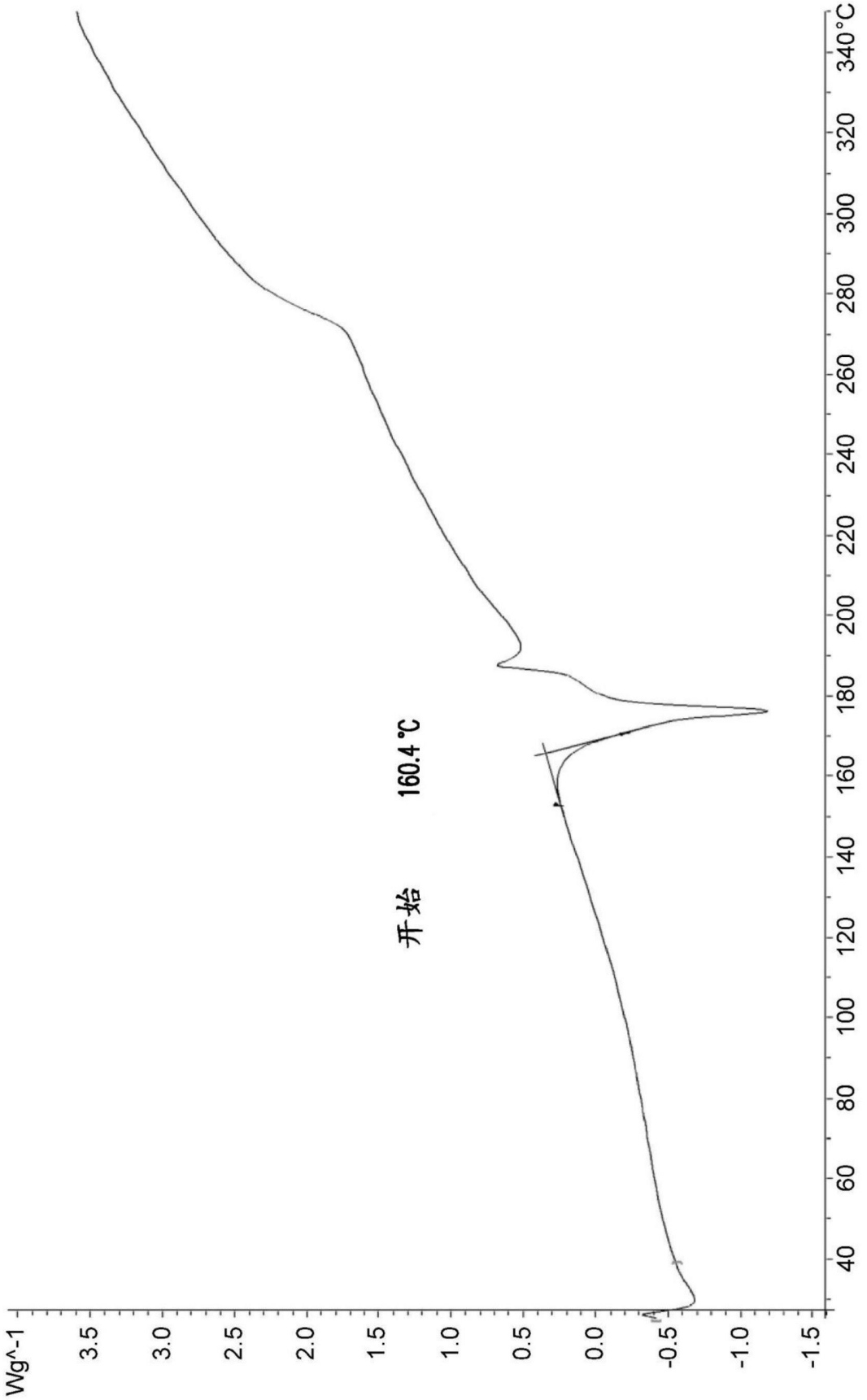

Wg^-1
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
开始
160.4 ℃

图2A

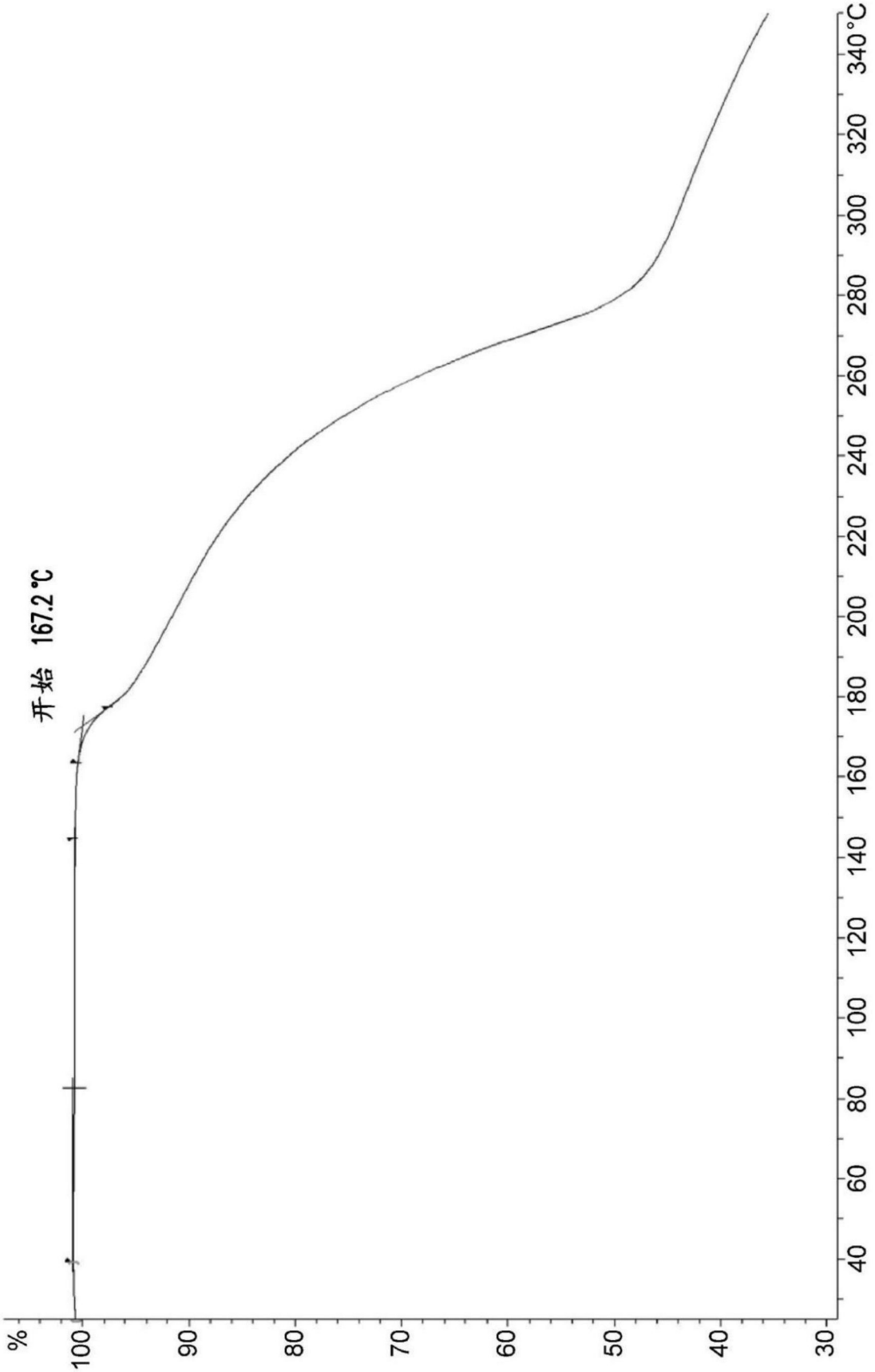

开始 167.2℃
%
100
90
80
70
60
50
40
30
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340℃

图2B

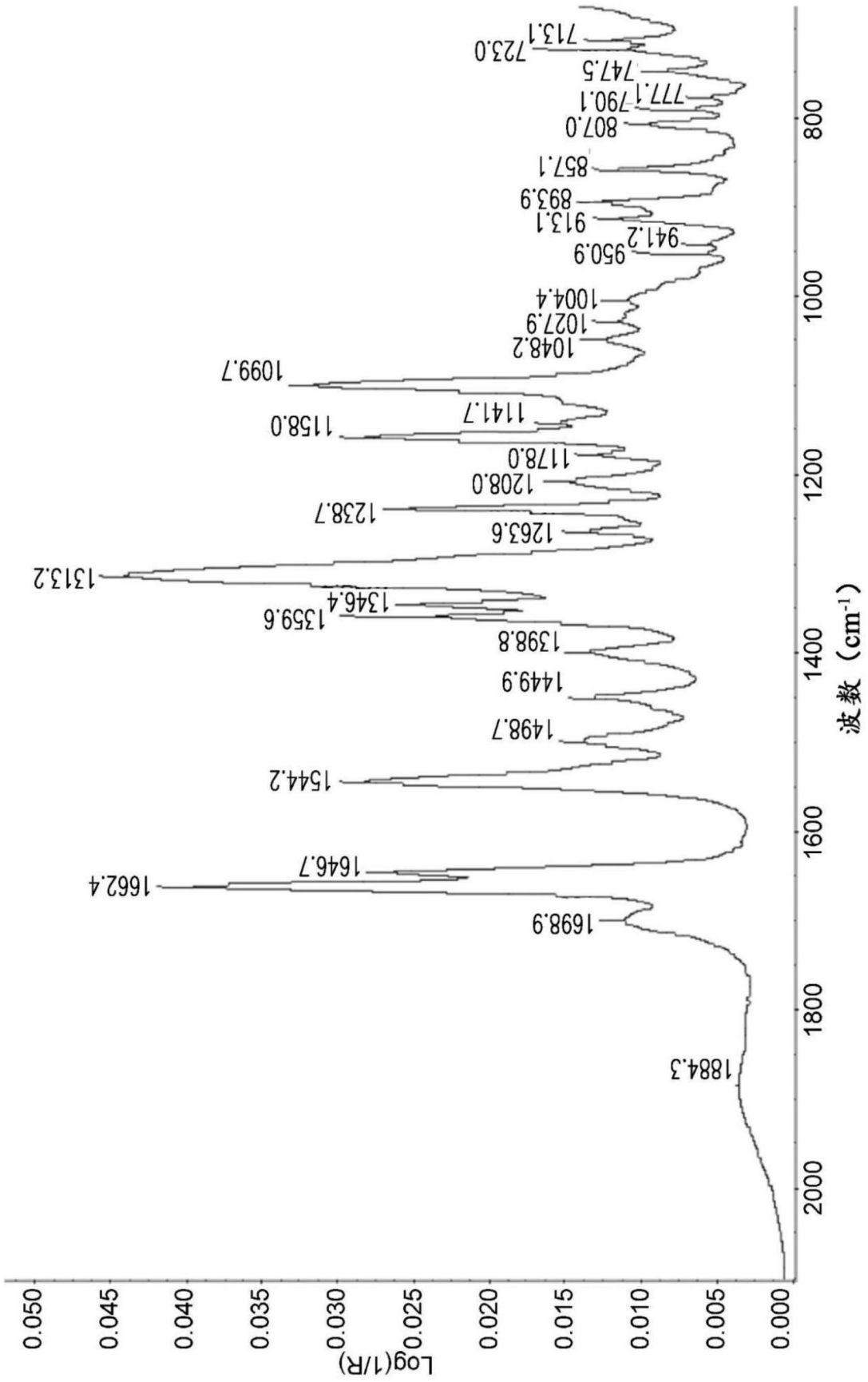

713.1
723.0
747.5
777.1
790.1
807.0
857.1
893.9
913.1
941.2
950.9
1004.4
1027.9
1048.2
1099.7
1141.7
1158.0
1178.0
1208.0
1238.7
1263.6
1313.2
1346.4
1359.6
1398.8
1449.9
1498.7
1544.2
1646.7
1662.4
1698.9
1884.3
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
Log(1/R)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
波数（cm-1）

图3

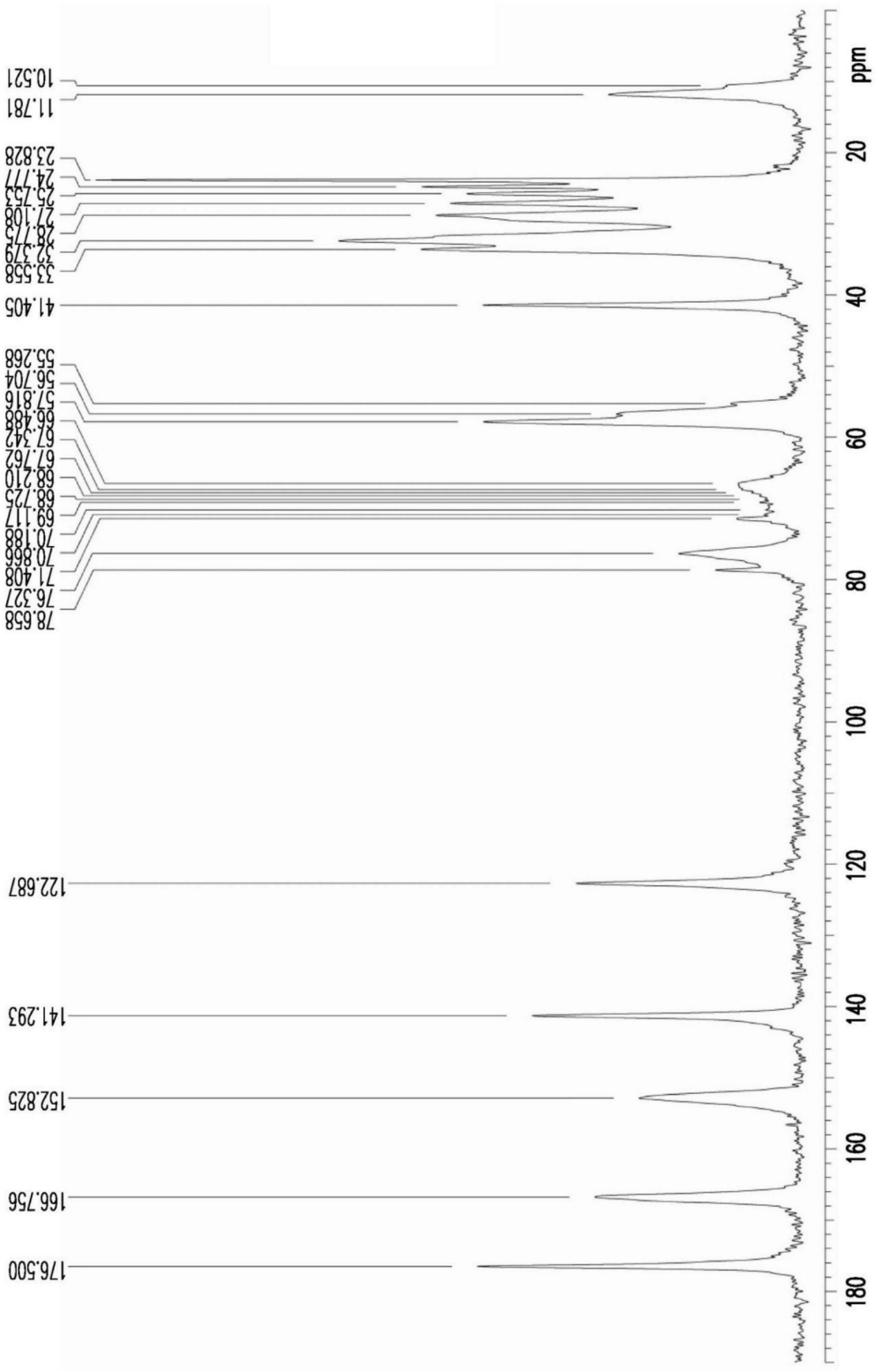

10.521
11.781
23.828
24.777
25.753
27.108
28.778
32.379
33.558
41.405
55.268
56.704
57.816
66.486
67.342
67.762
68.210
68.725
69.117
70.188
70.866
71.408
76.327
78.658
122.687
141.293
152.825
166.756
176.500
ppm
20
40
60
80
100
120
140
160
180

图4

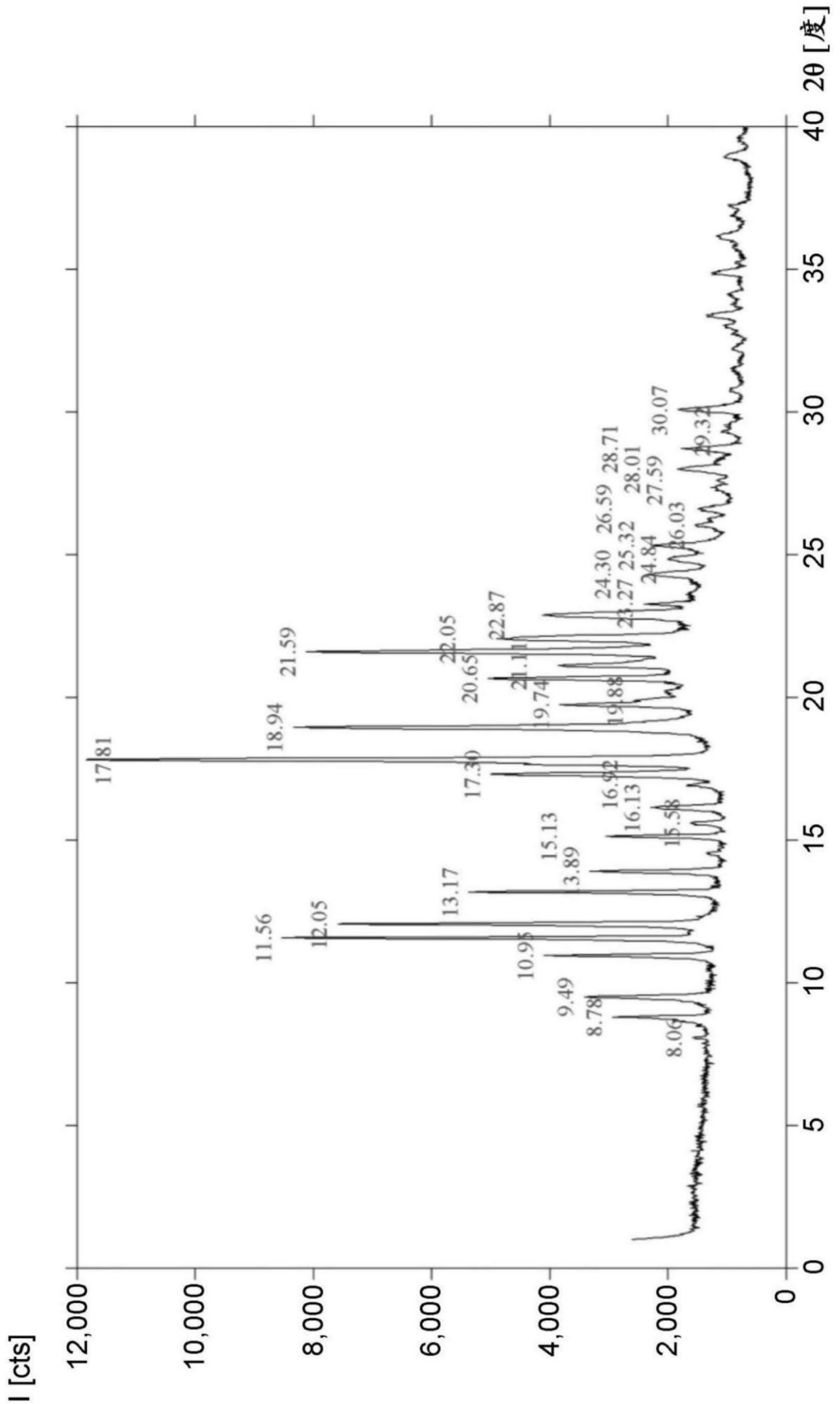

I [cts]
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
2θ [度]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
17.81
18.94
21.59
22.05
22.87
20.65
19.74
17.30
16.92
16.13
15.58
15.13
13.89
13.17
12.05
11.56
10.96
9.49
8.78
8.06
24.30
25.32
26.59
28.71
28.01
27.59
30.07

图5

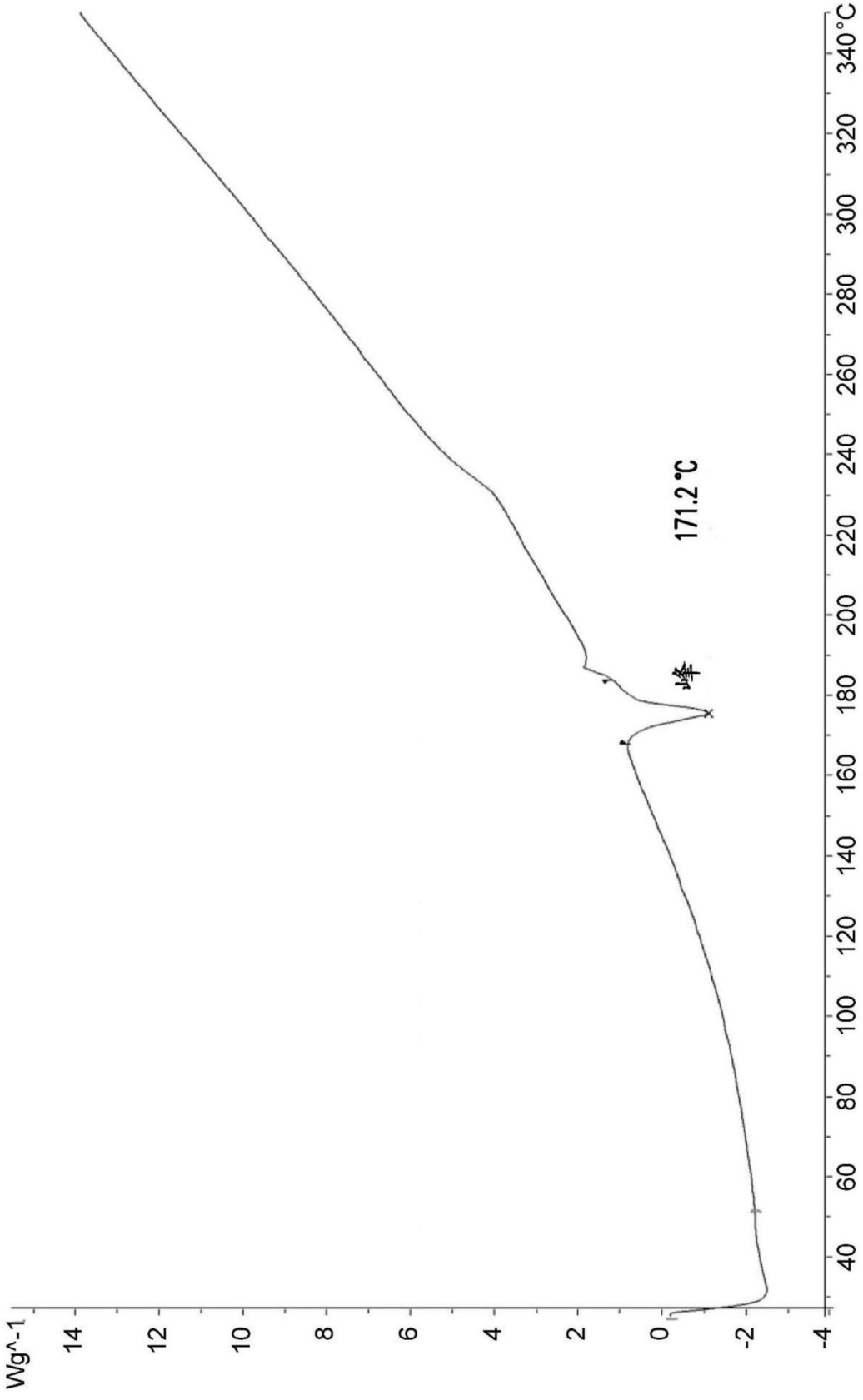

Wg^-1
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
171.2 °C
峰

图6A

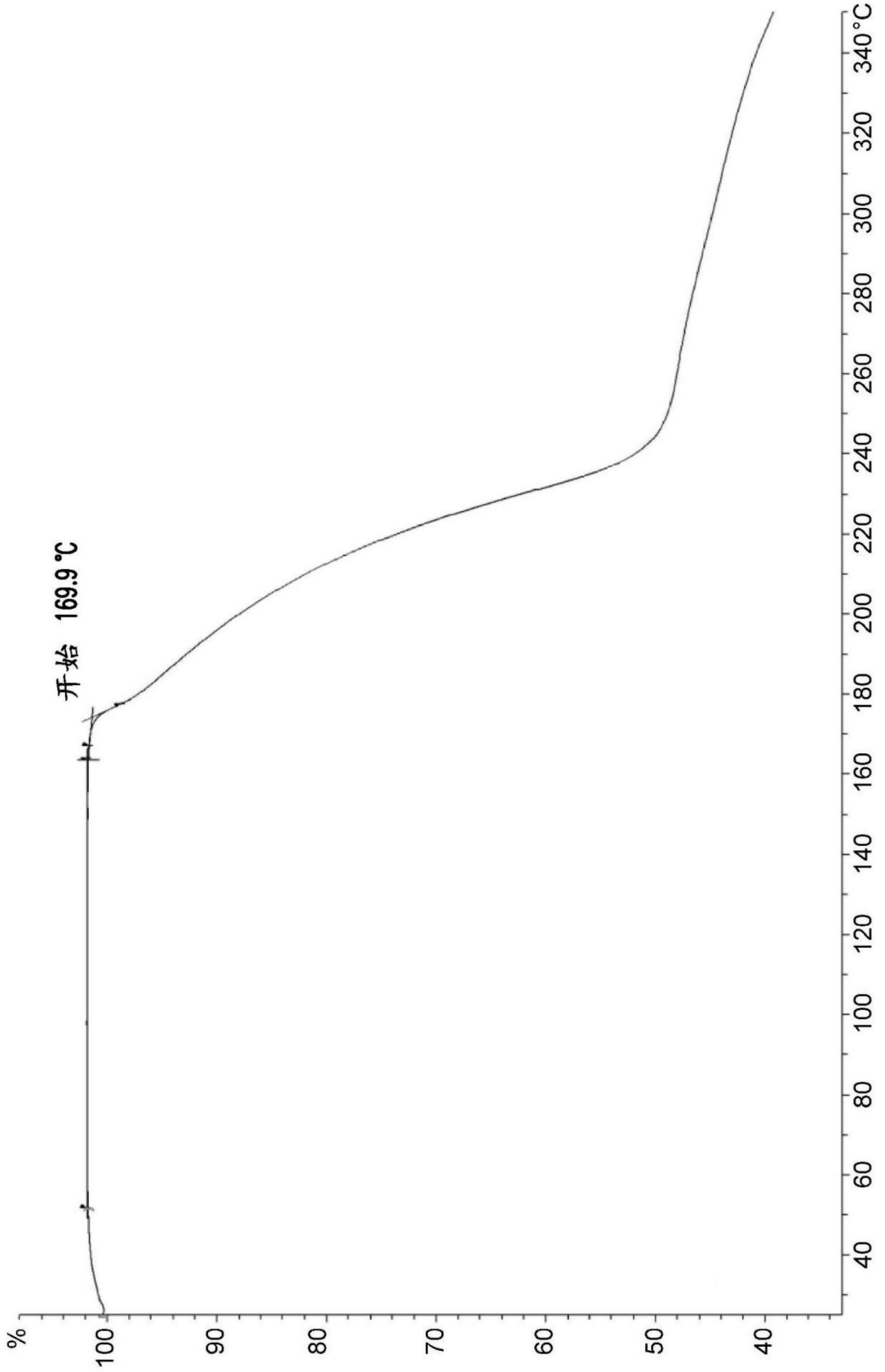

开始 169.9 ℃
%
100
90
80
70
60
50
40
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 ℃

图6B

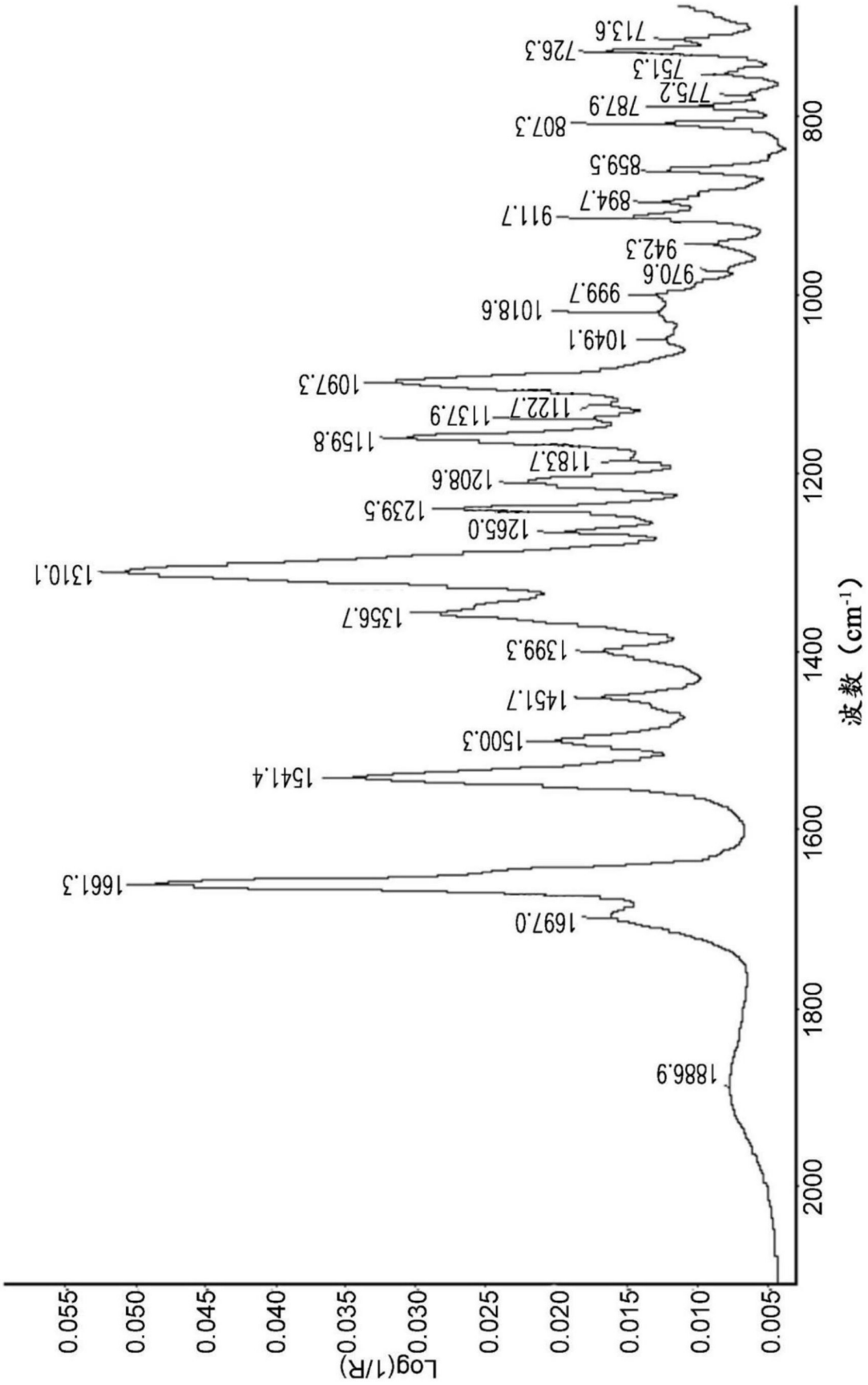

713.6
726.3
751.3
775.2
787.9
807.3
859.5
894.7
911.7
942.3
970.6
999.7
1018.6
1049.1
1097.3
1122.7
1137.9
1159.8
1183.7
1208.6
1239.5
1265.0
1310.1
1356.7
1399.3
1451.7
1500.3
1541.4
1661.3
1697.0
1886.9
0.055
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
Log(1/R)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
波数（cm-1）

图7

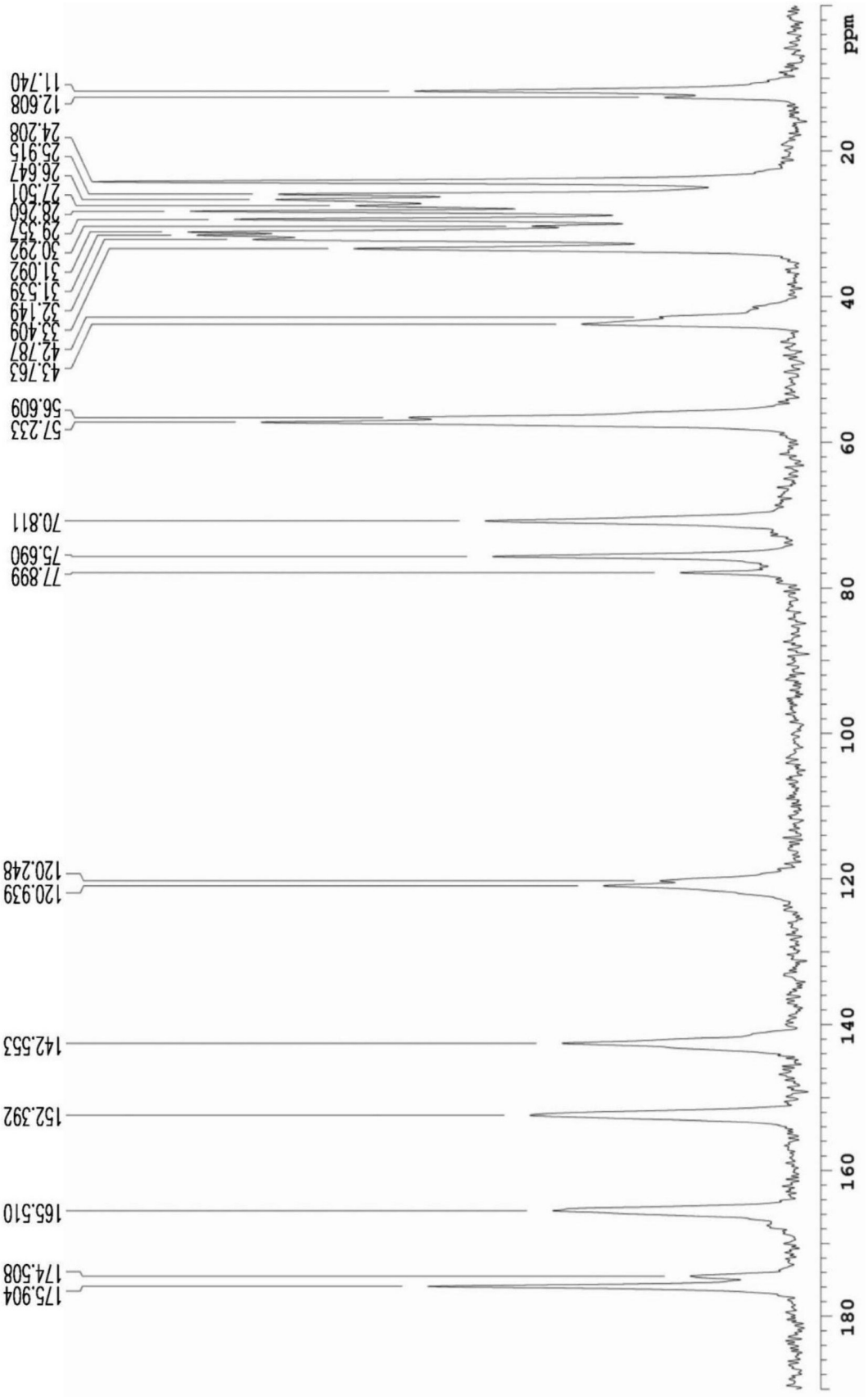

11.740
12.608
24.208
25.915
26.647
27.501
28.260
29.357
30.292
31.092
31.539
32.149
33.409
42.787
43.763
56.609
57.233
70.811
75.690
77.899
120.248
120.939
142.553
152.392
165.510
174.508
175.904
ppm
20
40
60
80
100
120
140
160
180

图8

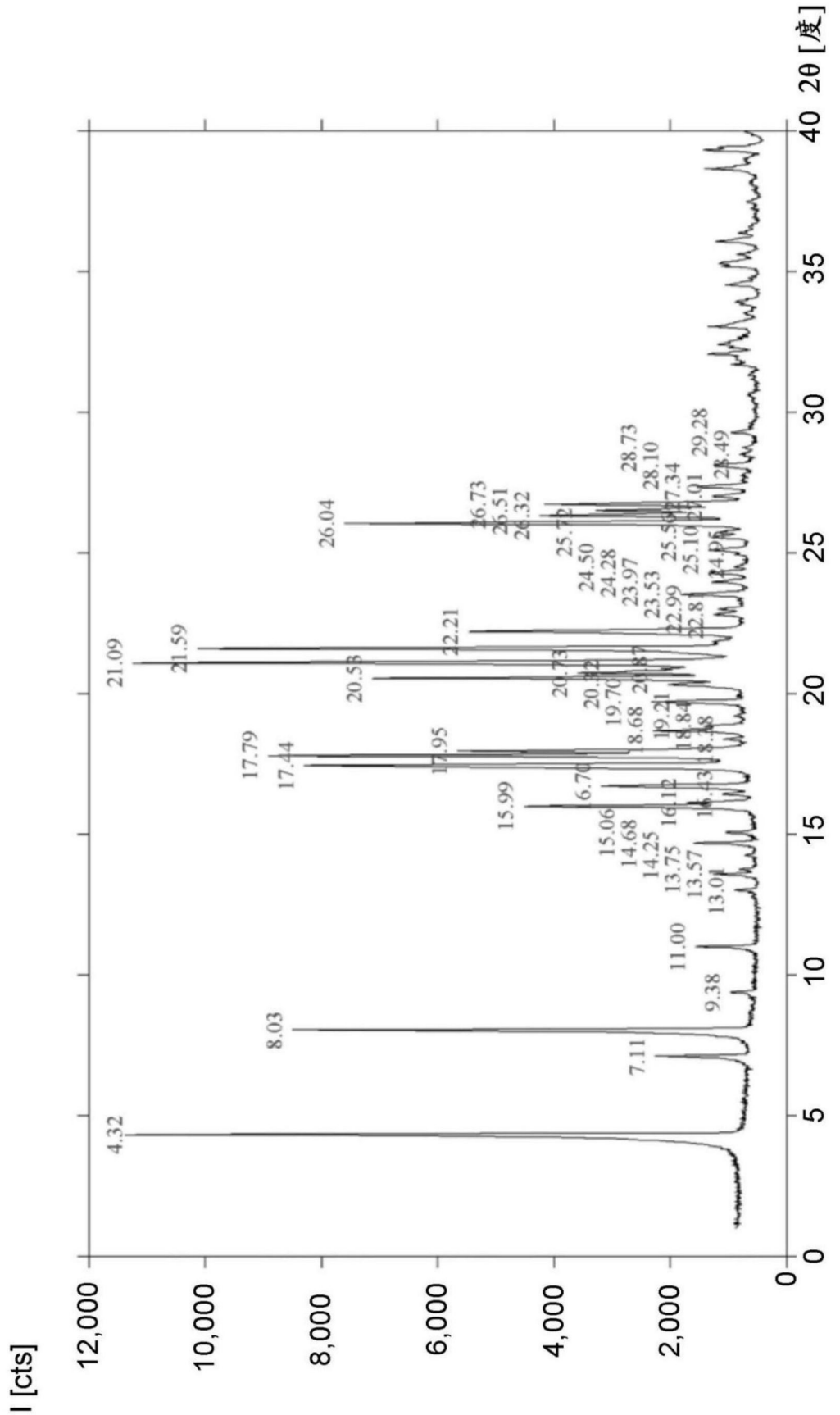

I [cts]
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ [度]
4.32
7.11
8.03
9.38
11.00
13.01
13.57
13.75
14.25
14.68
15.06
15.99
17.44
17.79
20.58
21.09
21.59
22.21
26.04
26.73
26.51
28.32
28.10
28.73
29.28
28.49

图9

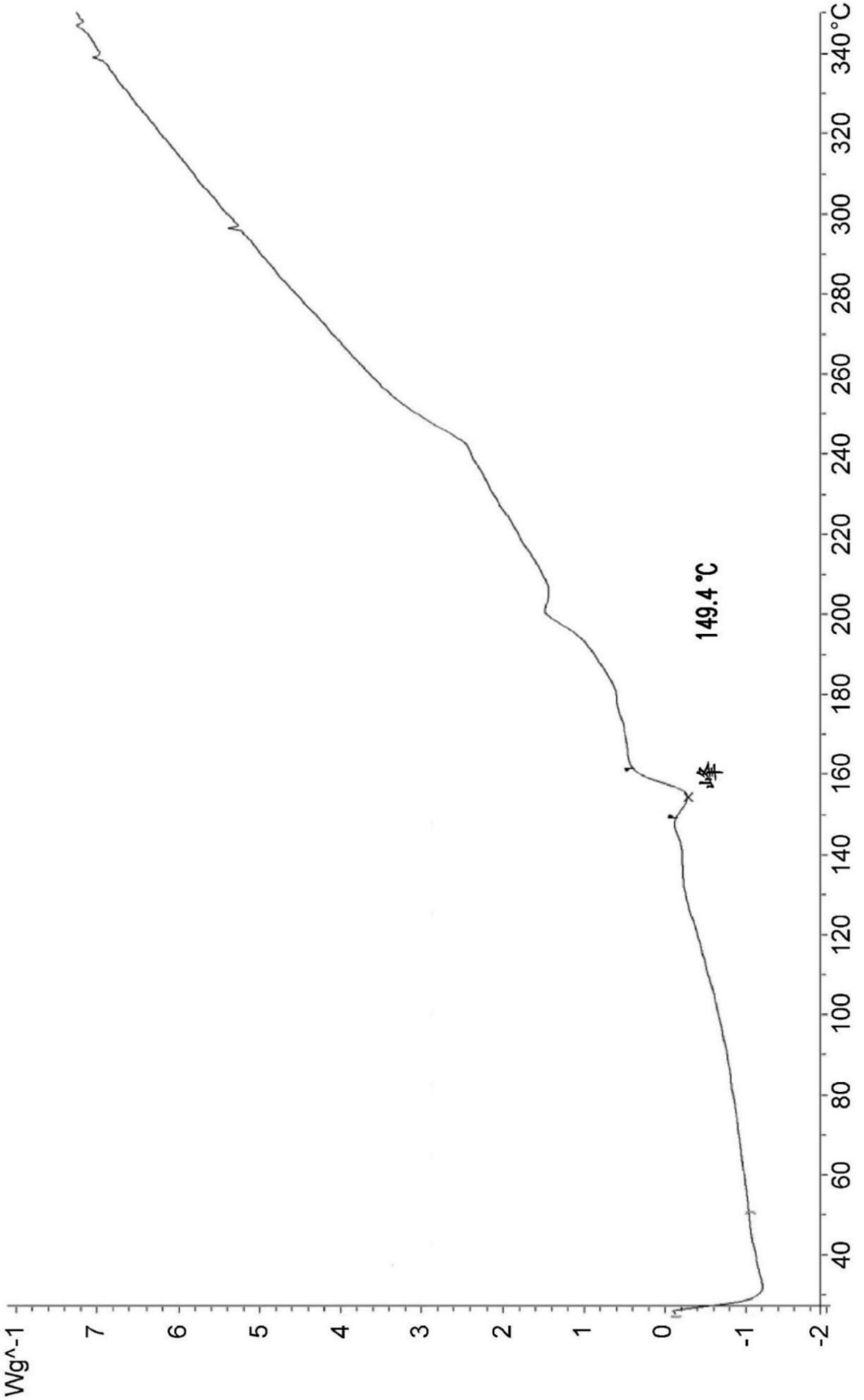

Wg^-1
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
149.4°C
峰

图10A

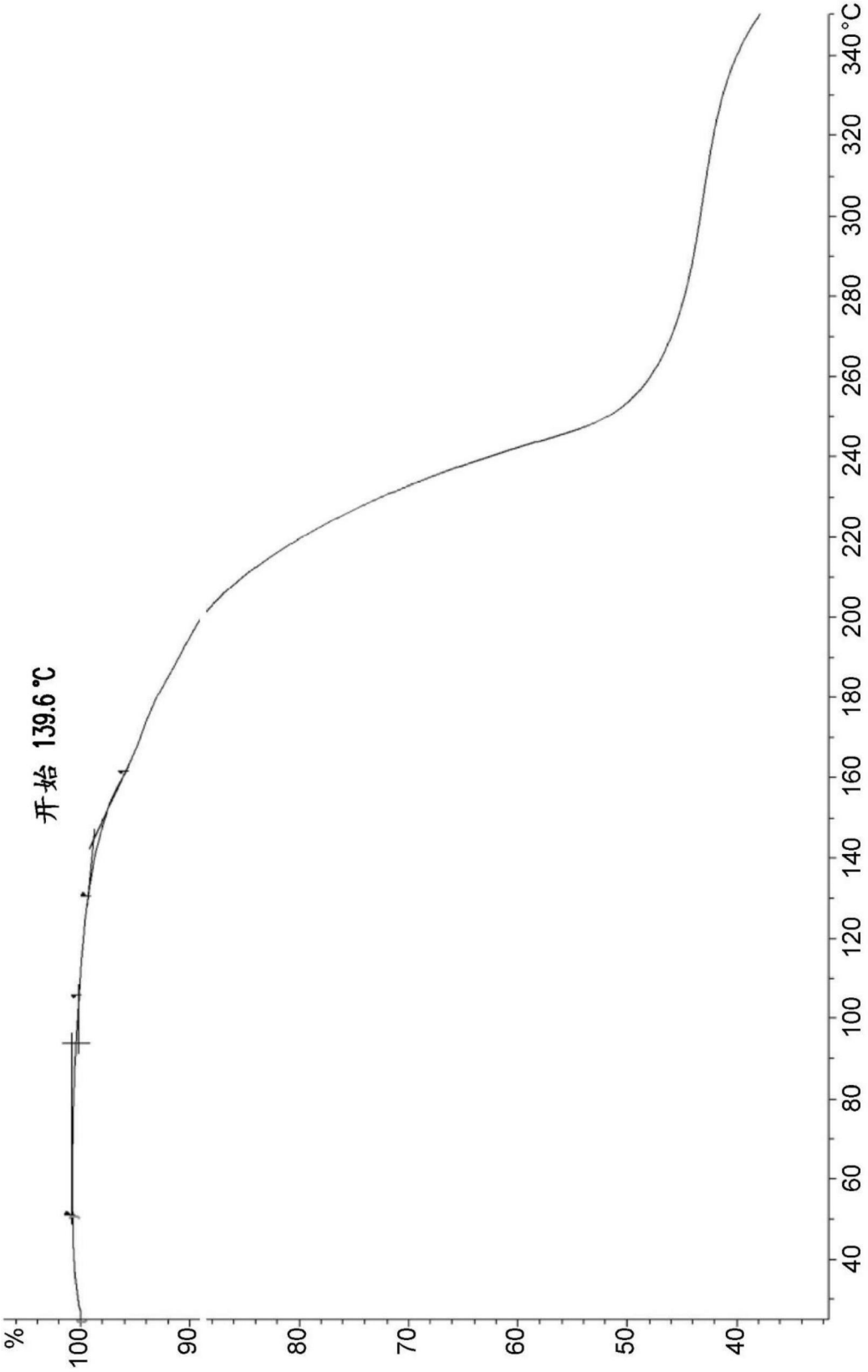

开始 139.6 ℃
%
100
90
80
70
60
50
40
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

图10B

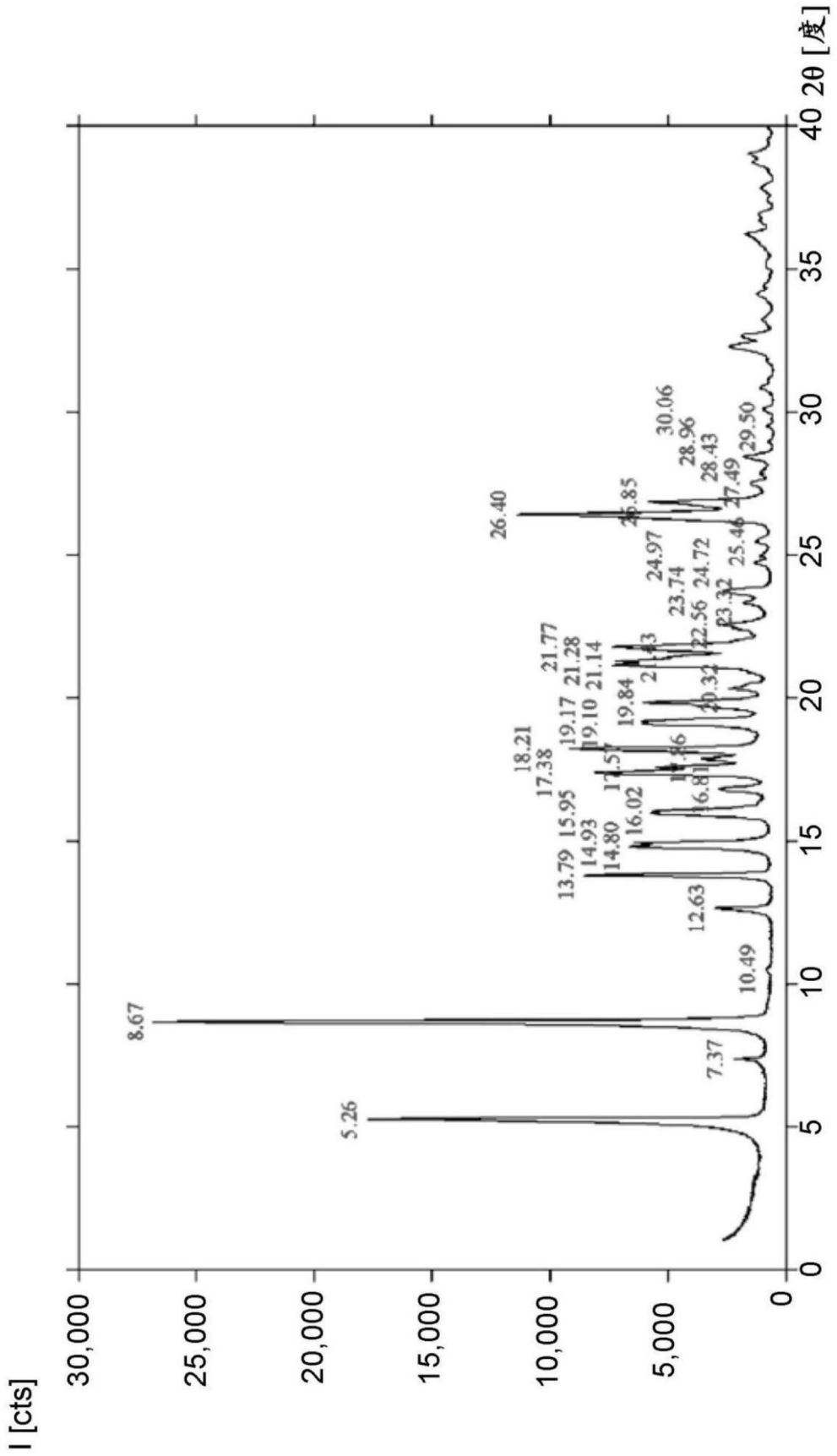

I [cts]
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40 2θ [度]
8.67
5.26
7.37
10.49
12.63
13.79
15.95
14.93
14.80
16.02
18.21
17.38
19.17
19.10
19.84
21.77
21.28
21.14
26.40
26.85
24.97
23.74
24.72
25.46
30.06
28.96
28.43
29.50

图11

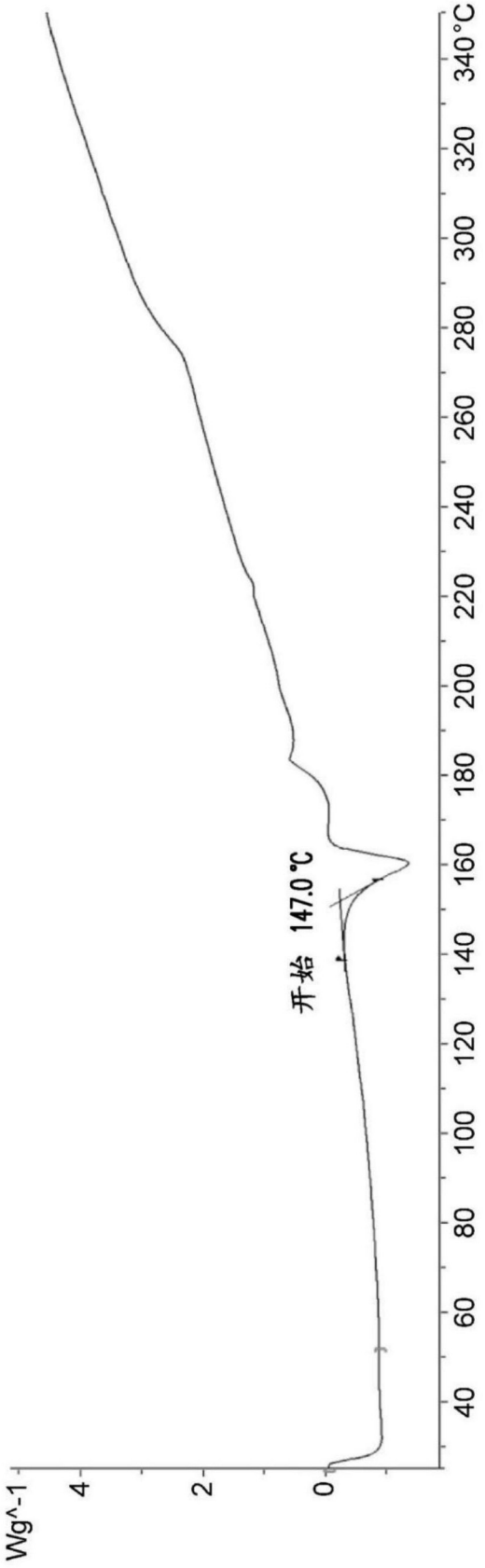

Wg^-1
4
2
0
开始 147.0℃
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340℃

图12A

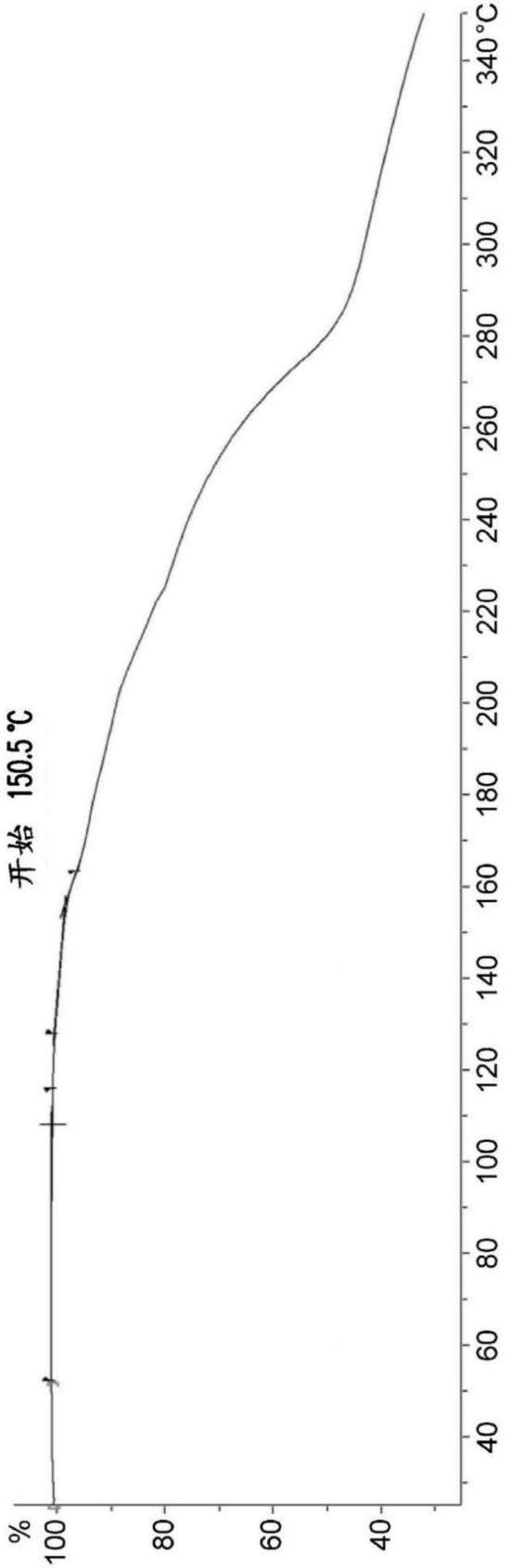

开始 150.5 ℃
%
100
80
60
40
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 ℃

图12B

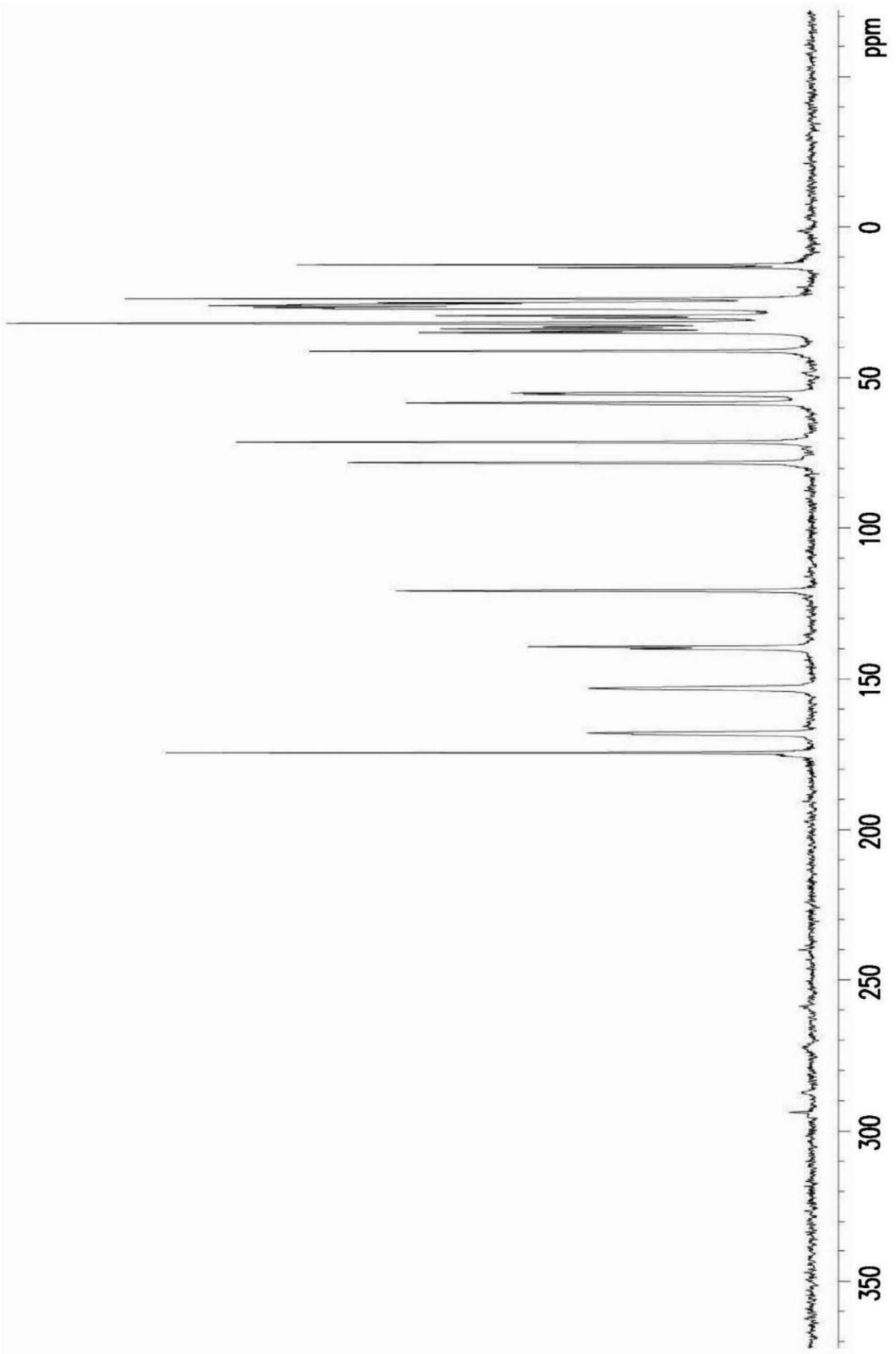


图13

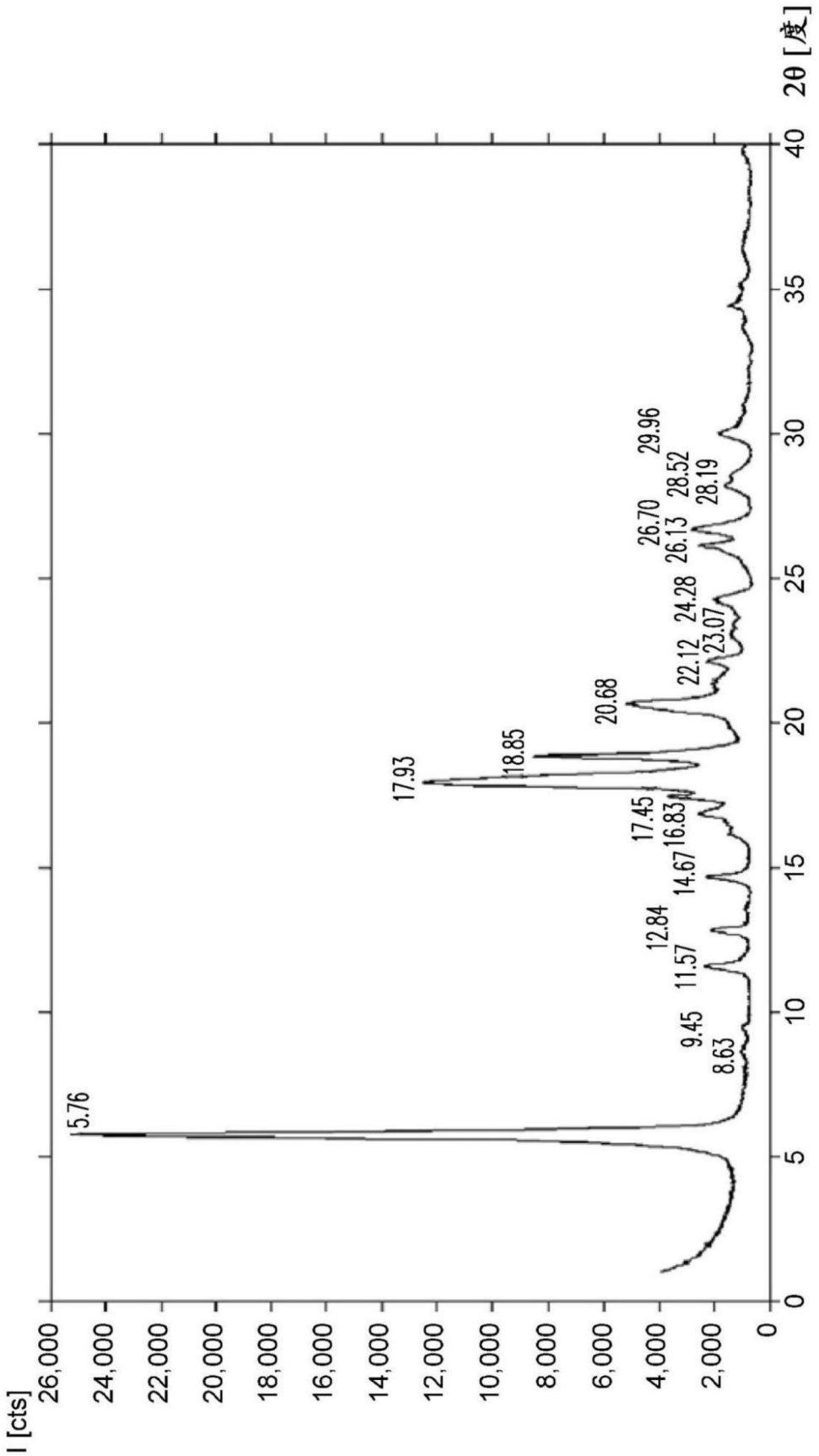

I [cts]
26,000
24,000
22,000
20,000
18,000
16,000
14,000
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
2θ [度]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
5.76
8.63
9.45
11.57
12.84
14.67
16.83
17.45
17.93
18.85
20.68
22.12
23.07
24.28
26.13
26.70
28.19
28.52
29.96

图14

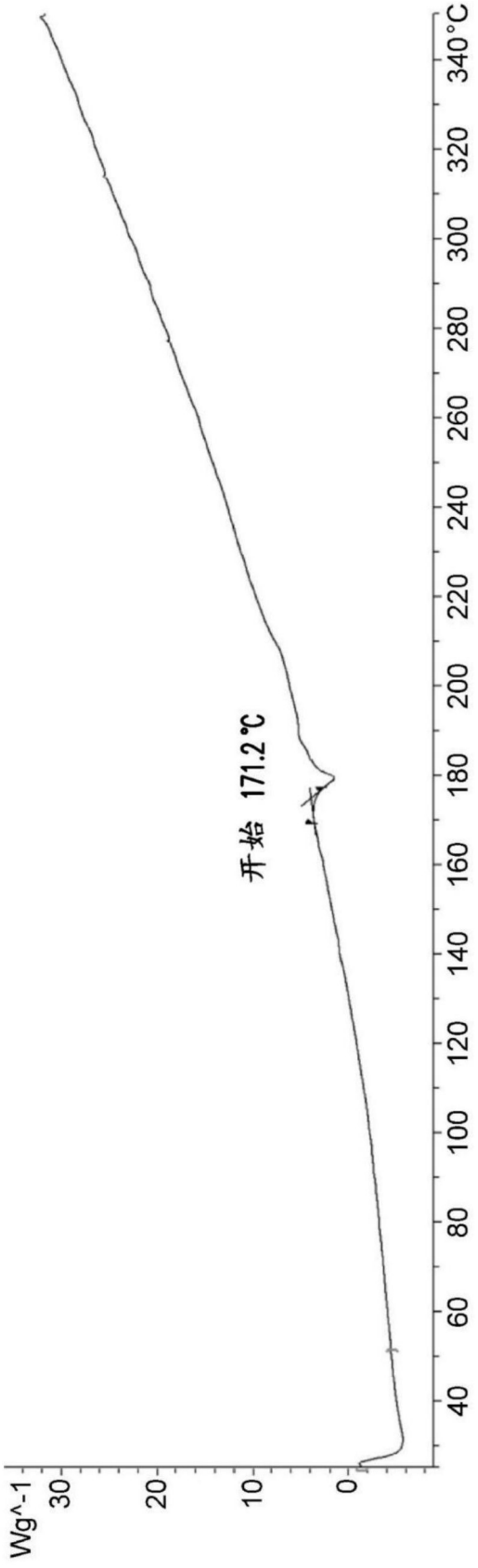

Wg^-1
30
20
10
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
开始 171.2℃

图15A

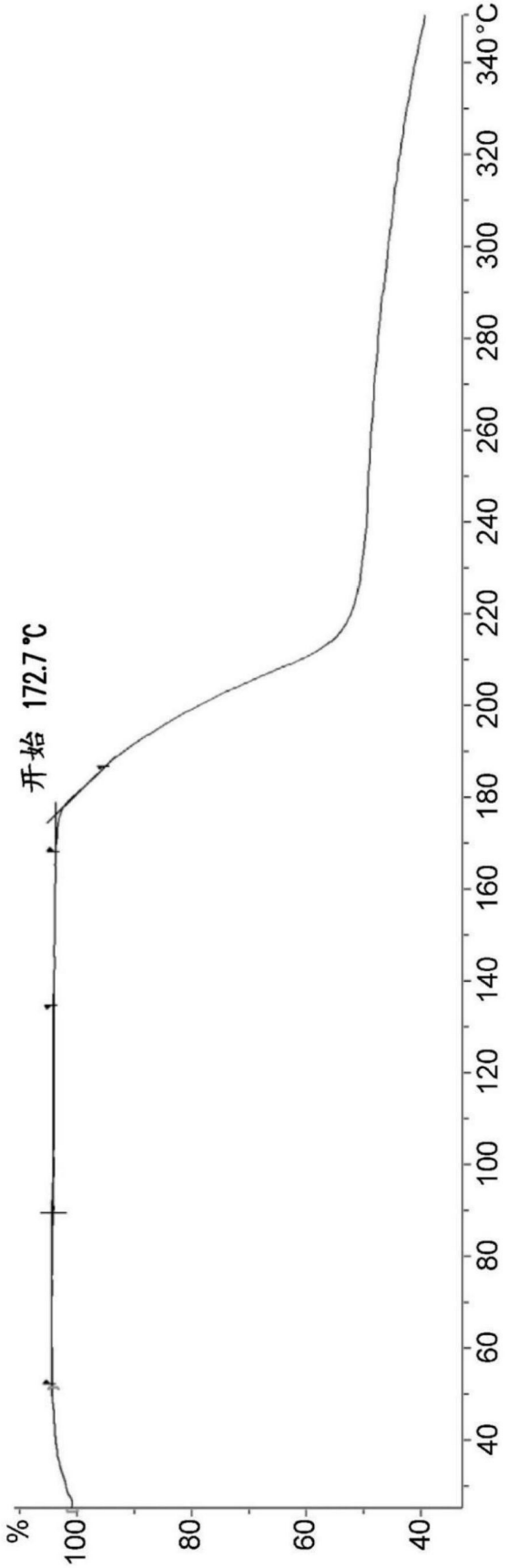

开始 172.7 ℃
%
100
80
60
40
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

图15B

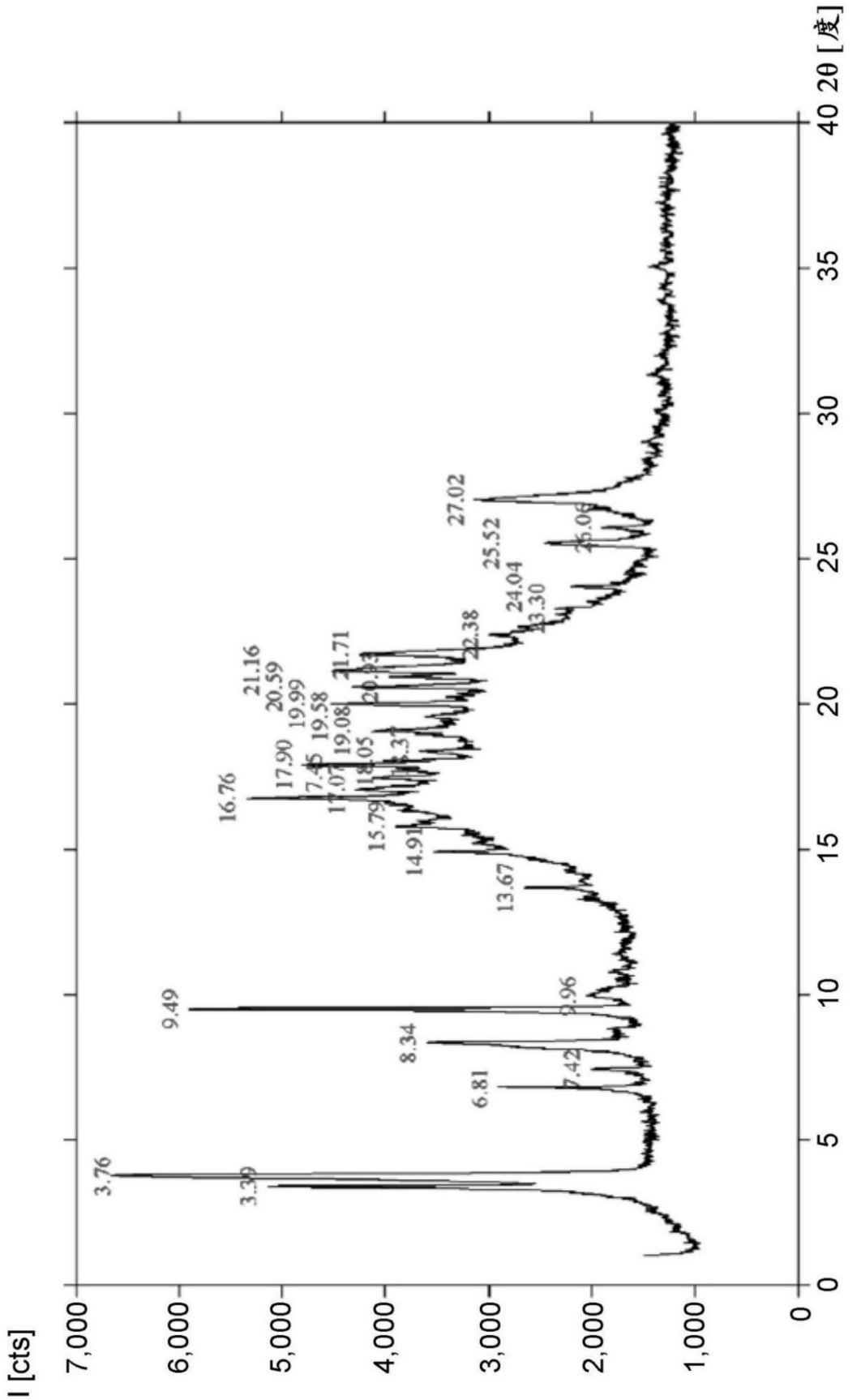

I [cts]
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40 2θ [度]
3.76
9.49
8.34
6.81
16.76
21.16
20.59
19.99
19.58
17.90
13.67
14.91
27.02
25.52
24.04
22.38
21.71

图16

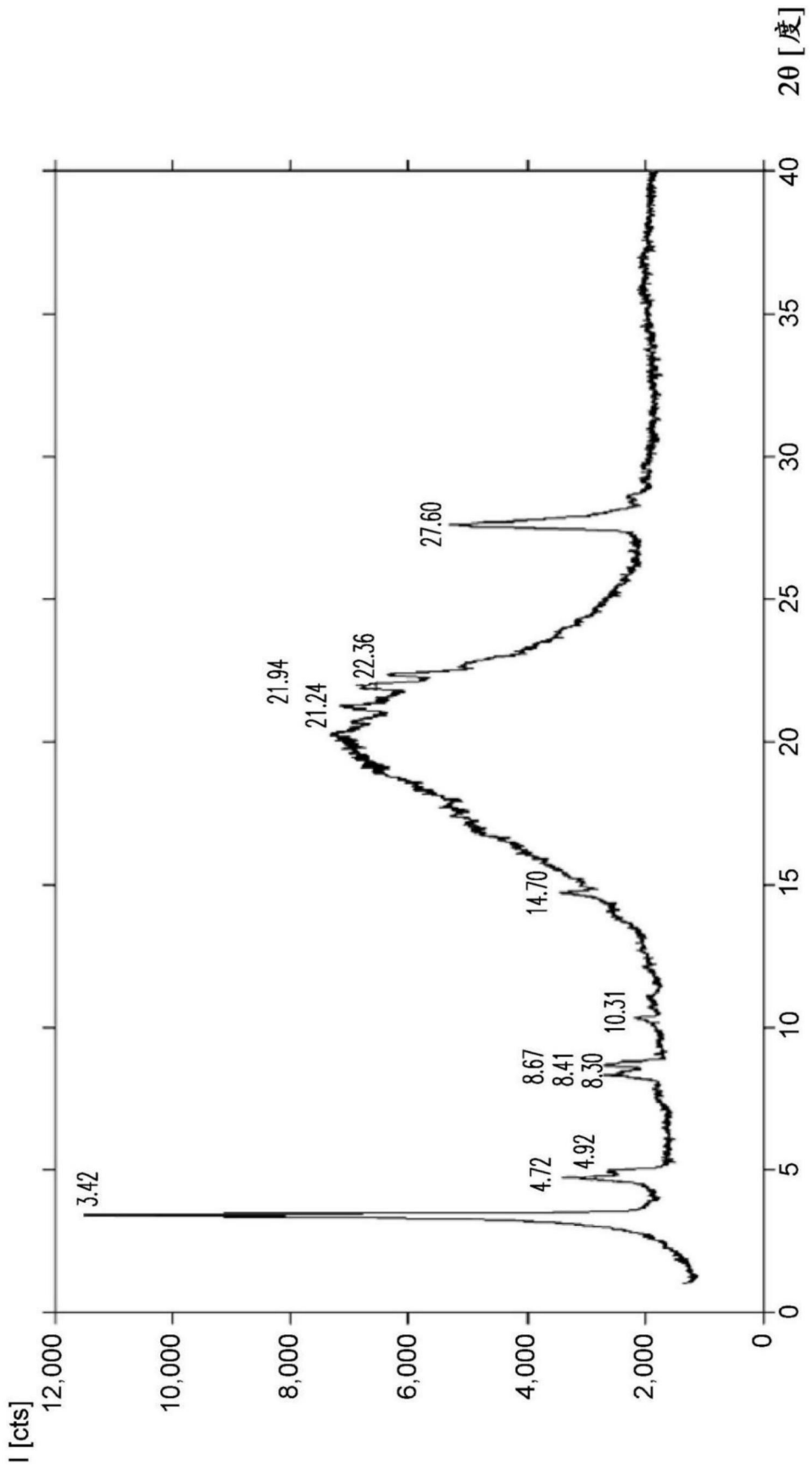

I [cts]
12,000
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
2θ [度]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
3.42
4.72
4.92
8.30
8.41
8.67
10.31
14.70
21.24
21.94
22.36
27.60

图17

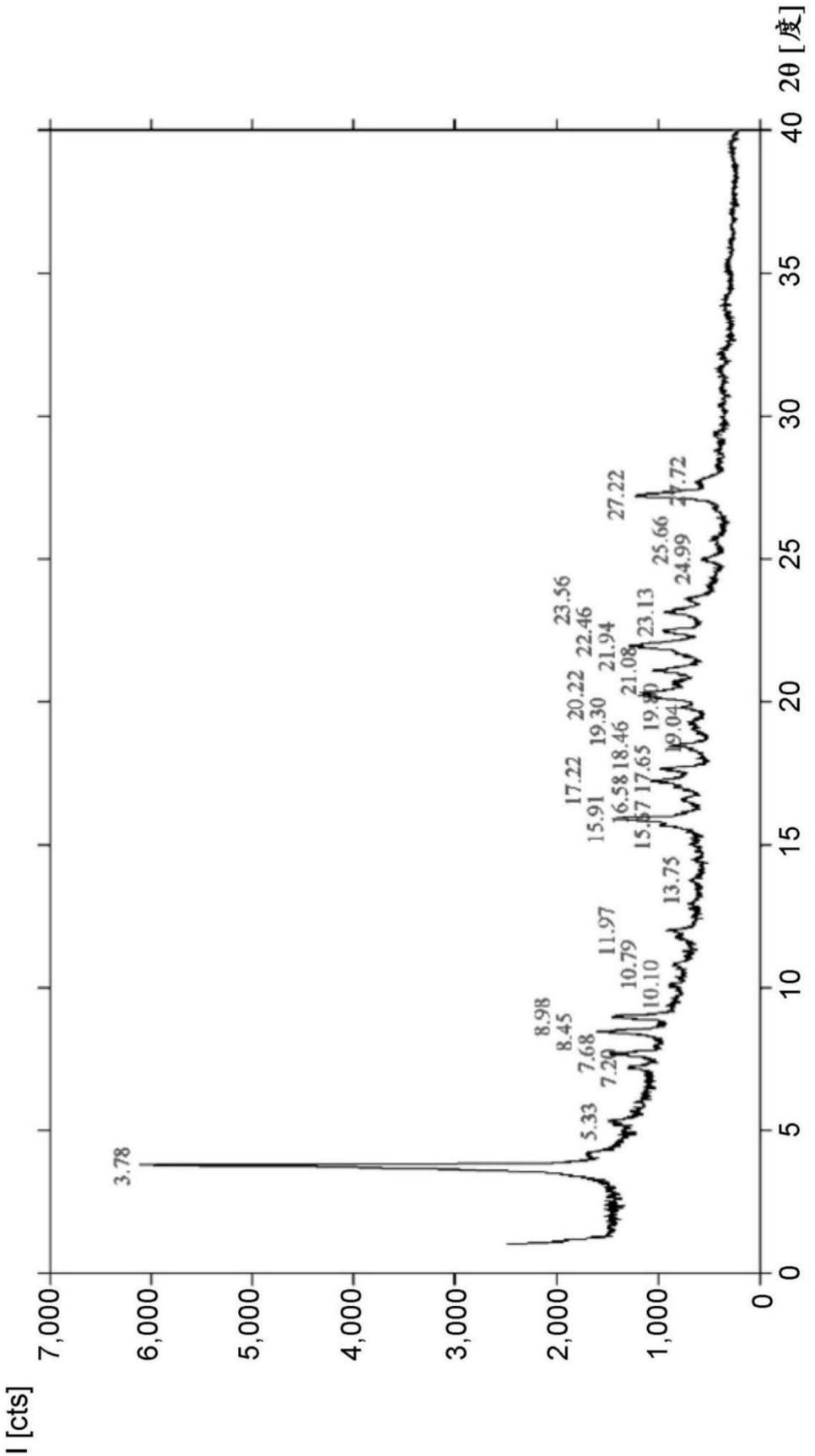

I [cts]
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
2θ [度]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
3.78
5.33
7.20
7.68
8.45
8.98
10.10
10.79
11.97
13.75
15.91
16.58
17.22
17.65
18.46
19.30
20.22
21.08
21.94
22.46
23.13
23.56
24.99
25.66
27.22

图18

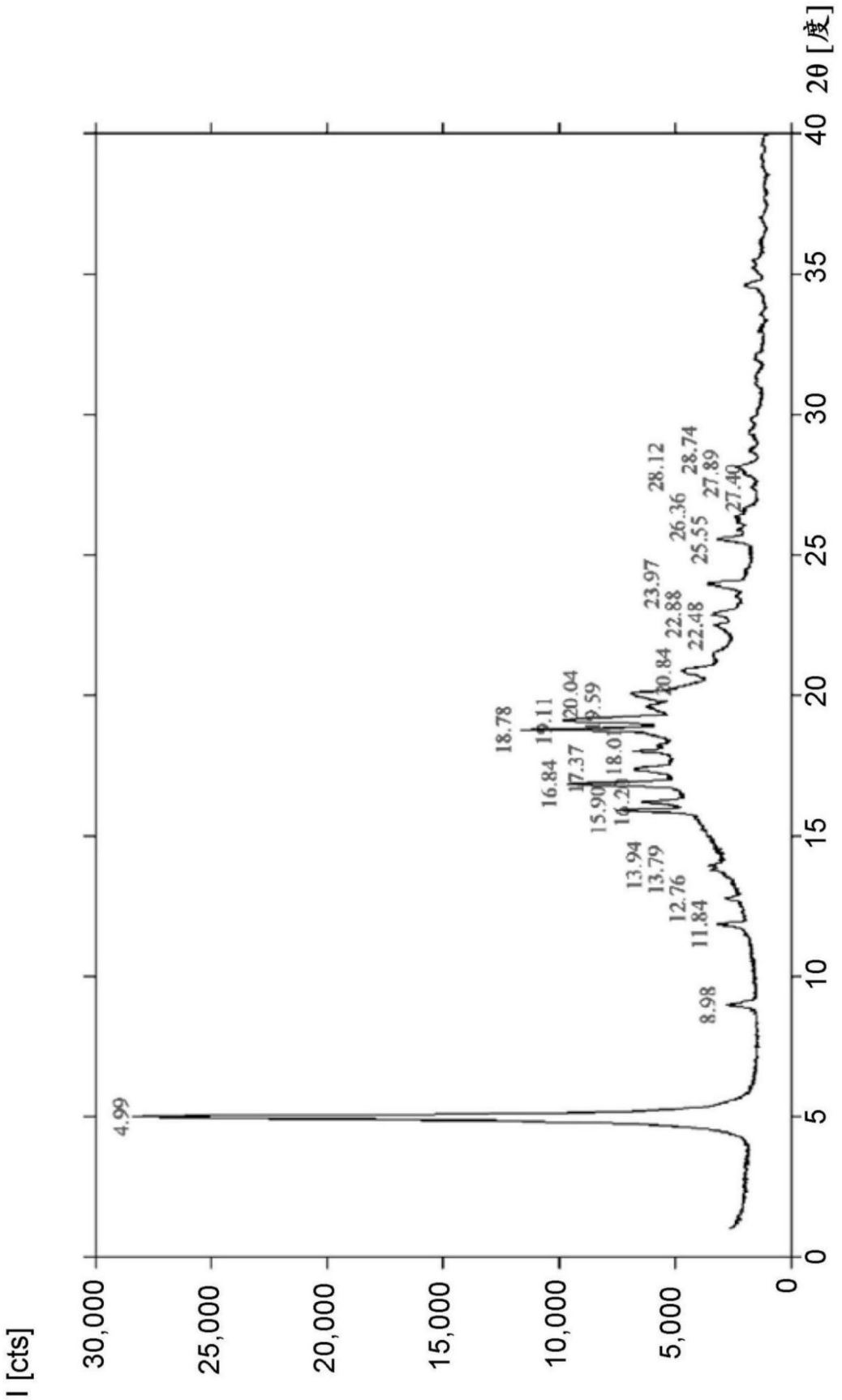

I [cts]
30,000
25,000
20,000
15,000
10,000
5,000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ [度]
4.99
8.98
11.84
12.76
13.79
13.94
15.90
16.84
18.78
19.11
20.04
20.59
20.84
22.48
22.88
23.97
25.55
26.36
27.40
27.89
28.12
28.74

图19

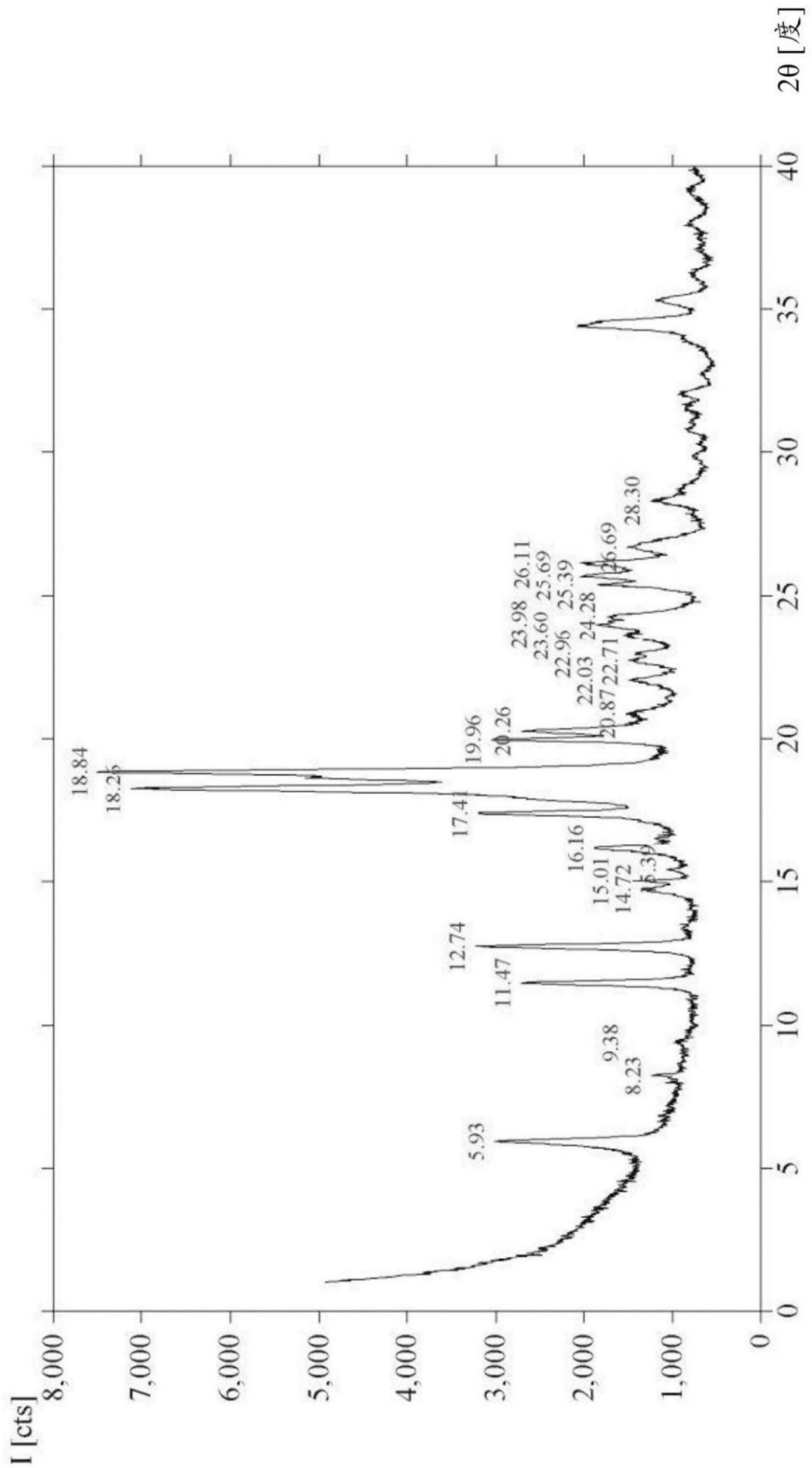

I [cts]
8,000
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ [度]
18.84
18.26
17.41
19.96
20.26
16.16
15.01
14.72
12.74
11.47
9.38
8.23
5.93
23.98
23.60
22.96
22.03
20.87
22.71
24.28
25.39
25.69
26.11
26.69
28.30

图20

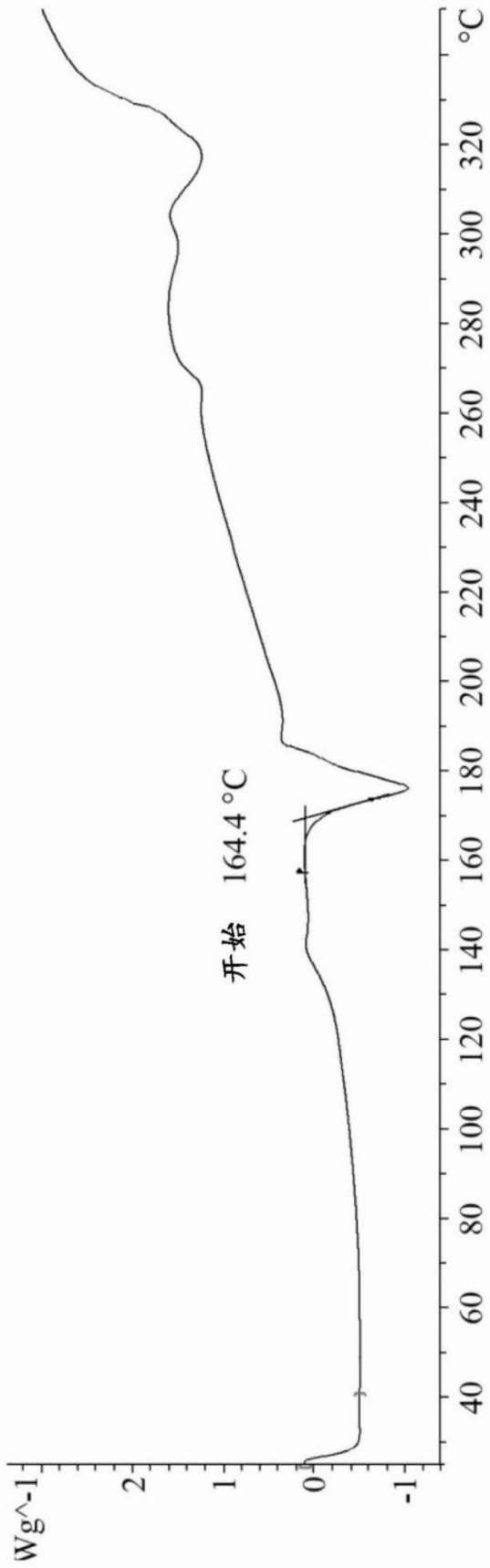

Wg^-1
2
1
0
-1
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
°C
开始 164.4 °C

图21A

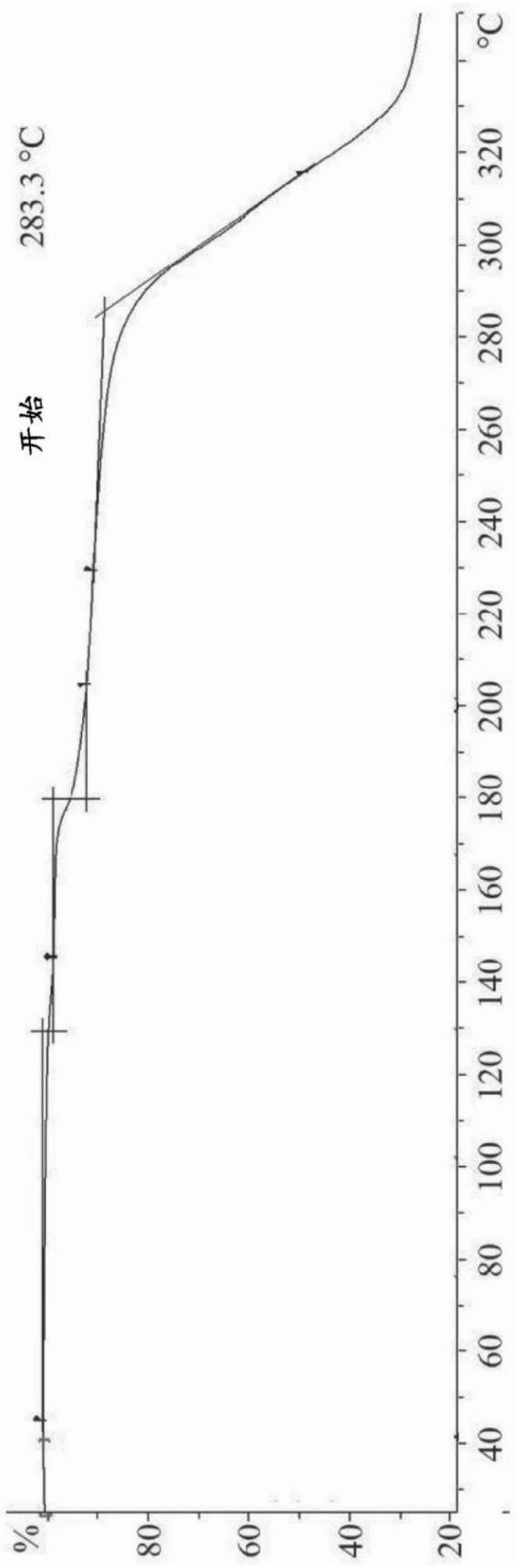

283.3 °C
开始
%
°C
20
40
60
80
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320

图21B